

ANNÉE 1941

N°.....

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Yves-Henri BRUNEAU

né le 26 septembre 1912 à Toulouse (Haute-Garonne)

Pharmacien

Etude de la fonction rénale
chez les syphilitiques
soumis à un traitement prolongé

Président : M. GUGEROT, Professeur

PARIS

Librairie LOUIS ARNETTE

2, rue Casimir-Delavigne

1941

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLÉRY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BÉNARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique Médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GIROUD	Histologie.
BARIÉTY	Pathologie médicale.	HAGUENAU ..	Pathologie médicale.
BERNARD (E.).	Pathologie médicale.	HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
BEZANÇON (J.).	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULANGER ..	Chimie.	LANTUEJOL..	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD ...	Histologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LENÈGRE	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	M ^{lle} J. LÉVY..	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL ...	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.	MÉNÉGAUX ..	Pathologie chirurgicale.
DEJARUE ...	Anatomie pathologique.	MOLLARET ..	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)..	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE ...	Médecine légale.	PETIT-DUTAIL LIS	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET ..	Obstétrique.	RENARD	Ophthalmologie.
DOGNON	Physique.	RICHET	Physiologie.
FEVRE.....	Pathologie chirurgicale.	SÈNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BREN- TANO.....	Pathologie chirurgicale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD ..	Parasitologie.	SOULIE	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SUREAU	Obstétrique.
M ^{lle} GAUTHIER- VILLARS ...	Anatomie pathologique.	TURPIN	Pathologie médicale.
N.....	Physiologie.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
DE GENNES ..	Pathologie médicale.		

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale. Pharmacologie.		Pathologie chirurgicale.
CHAILLEY- BERT	Physiologie.	LE LORIER ..	Obstétrique.
GUENIOT	Obstétrique.	NEVEU- LEMAIRE ..	Parasitologie.
HEITZ-BOYER.	Pathologie chirurgicale.	PIEDELIEVRE.	Médecine légale.
HUGUENIN....	Anatomie pathologique.	VAUDESCAL .	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.	BASSET.	Clinique chirurgicale.
BRULÉ.		BROCQ.	
CATHALA.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
CHEVALLIER		DE GAUDART	
DONZELOT.		D'ALIAINES.	
DUVOIR.		FEY.	
GASTINEL		LEVEUF.	
LAROCHE (G.).		MOULONGUET.	
MOREAU		MOURE.	
LIAN.		QUÉNU.	
VÉZARY.			
MM.			
ECALLE.	Clinique obstétricale.		
ME TZGER.			
PORTES.			
VIGNES.			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
N... ..	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

A qui je dois tant.

*Hommage de profonde affection et d'infinie
reconnaissance.*

A MA FEMME

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

*Professeur de Clinique
des Maladies cutanées et syphilitiques
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis*

*Qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette Thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR YVES BUREAU

*Professeur de Clinique Dermatologique
à l'Ecole de Médecine de Nantes*

Médecin des Hôpitaux

*Qui a toujours fait preuve à notre égard
d'une particulière bienveillance et qui nous a
inspiré le sujet de cette Thèse.*

*Qu'il trouve ici l'hommage de notre reconnaissance
et de notre profond attachement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ AUVIGNE

Directeur de l'Ecole de Médecine de Nantes

Professeur de Clinique Urologique

Chirurgien des Hôpitaux

*En témoignage de nos vifs remerciements
pour les précieux conseils qu'il nous a prodigués.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. DELAUNAY
Chef des Travaux de Bactériologie
à l'Ecole de Médecine de Nantes

*Qui nous a apporté une aide dans ce travail,
hommage de sincère gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ PICARD
Professeur de Pathologie Interne
à l'Ecole de Médecine de Nantes
Médecin des Hôpitaux

*Dont l'enseignement si vivant m'a guidé pen-
dant toutes mes études.*

A MES MAITRES
DE L'ECOLE DE MEDECINE DE NANTES

A MES MAITRES
DE L'ECOLE DE PHARMACIE DE NANTES

AVANT-PROPOS

La toxicité pour le rein des trois principaux médicaments antisyphilitiques : Arsenic, Mercure et surtout Bismuth est connue de longue date.

Les observations sont nombreuses de néphrites graves, parfois même mortelles survenues au cours d'un traitement antisyphilitique chez des sujets présentant une fragilité rénale préalable.

Nombreuses aussi les expériences consistant à étudier l'influence sur le rein d'une ou plusieurs séries d'un médicament antisyphilitique (généralement le Bismuth) soit chez des malades ayant des reins normaux, soit au contraire chez des malades affligés d'un passé rénal.

D'autres expériences enfin furent faites sur des animaux à qui on injecta des doses généralement très fortes de Mercure ou de Bismuth dans le but d'étudier après autopsie les lésions produites au niveau du rein.

Les conclusions de ces observations et de ces expériences sont assez différentes suivant leurs auteurs qui cependant sont généralement d'accord pour dire que si l'emploi des médicaments antisyphilitiques et

particulièrement celui du Bismuth doit être très surveillé chez des sujets ayant les reins fragiles il n'y a pas, par contre, à s'inquiéter outre mesure de leur action sur les reins normaux : en effet, à part quelques cas exceptionnels, ces médicaments seraient bien supportés, comme le prouvent les milliers de malades traités de nombreuses années consécutives sans présenter jamais le moindre accident.

Il suffirait d'ailleurs, pour se mettre à l'abri de toute surprise, de rechercher régulièrement chez ces malades l'albuminurie ainsi que la cylindrurie, de manière à dépister dès son début toute atteinte rénale.

Dans ce cas, l'arrêt momentané suivi de la reprise prudente du traitement assurerait presque toujours une disparition rapide de ces symptômes d'alarme.

Bien des malades cependant présentent au cours des longues années de traitement antisypilitique des néphrites ou tout au moins des signes d'insuffisance rénale; on peut penser qu'il s'agit là d'une localisation rénale de leur syphilis; mais, ni l'évolution de ces néphrites, ni l'action sur elles du traitement anti-sypilitique ne permettent d'affirmer que le trépôme est en cause.

Bien au contraire, la longueur du traitement nécessaire par cette maladie chronique, soumise à des récidives, qu'est la syphilis, donne à penser que malgré les apparences, le rein peut après plusieurs années d'imprégnation médicamenteuse presque continue se

trouver altéré dans ses fonctions, et cela insidieusement, sans épisodes aigus.

Il serait en particulier bien étonnant qu'un métal lourd comme le Bismuth, qui s'élimine surtout et très lentement par le rein, puisse être impunément supporté de nombreuses années, même par des reins normaux.

Il semble donc que si la répercussion à brève échéance du traitement antisyphilitique sur des reins fragiles est maintenant suffisamment étudiée, celle à longue échéance sur des reins normaux ne l'est pas assez.

En d'autres termes, si les accidents rénaux aigus au cours du traitement sont bien connus, par contre les simples troubles consécutifs à ce traitement le sont moins.

C'est pourquoi il nous a paru intéressant d'étudier personnellement l'état de la perméabilité rénale, après traitement antisyphilitique prolongé, chez des malades quelconques, c'est-à-dire chez des malades ayant fort probablement des reins normaux avant ce traitement.

Dans ce but nous avons effectué chez 46 sujets les épreuves suivantes : dosage de l'urée sanguine, épreuve de la Phénolsulfonephtaleïne, indice uréïque hémato-urinaire de Cottet, sans oublier bien entendu la recherche de l'albumine dans les urines, l'examen microscopique du sédiment, et la prise de la tension artérielle.

De plus, dans les cas où la discordance de ces différents tests laissait un doute, nous avons recherché la constante d'Ambard.

Le nombre de cas étudiés pourra sembler trop faible pour permettre de tirer des conclusions définitives; nous essaierons cependant d'en tirer quelques indications.

Nous espérons d'ailleurs, par la suite, poursuivre ces expériences.

DIVISION DE L'OUVRAGE

Nous étudierons successivement :

I. - La toxicité pour le rein des médicaments anti-syphilitiques en rappelant succinctement les observations et expériences se rapportant aux :

- A. Accidents rénaux de la médication arsénicale ;
- B. Accidents rénaux de la médication mercurielle;
- C. Accidents rénaux de la médication bismuthique.

II. - L'influence du traitement antisypilitique prolongé sur la fonction rénale.

III. - Les bases essentielles de l'exploration fonctionnelle des reins.

Nous relaterons alors nos expériences personnelles dont nous discuterons et interpréterons les résultats dans un dernier chapitre.

Dans tout le cours de l'ouvrage nous insisterons particulièrement sur le Bismuth dont le rôle semble capital dans l'apparition des troubles rénaux au cours du traitement antisypilitique.

CHAPITRE PREMIER

TOXICITÉ POUR LE REIN DES MÉDICAMENTS ANTISYPHILITIQUES

Les trois principaux médicaments antisyphilitiques ne présentent pas pour le rein la même toxicité. Presque tous les auteurs sont d'accord pour penser que l'Arsenic est beaucoup moins nocif que le Mercure et le Bismuth, et que de ces deux derniers, c'est sans doute le Bismuth qui présente pour le rein le plus d'inconvénients.

Nous n'avons pas l'intention de passer en revue tous les travaux qui ont été faits sur ce sujet. Nous rappellerons seulement les principales expériences et observations.

A. - ACCIDENTS RÉNAUX DE LA MÉDICAMENTATION ARSENICALE

Brouardel, dans sa thèse, étudia le premier les lésions rénales créées par l'intoxication arsenicale aiguë.

Ces lésions toutefois ne se rencontrent guère dans les intoxications chroniques médicamenteuses ou professionnelles, et l'on sait que les accidents arsenicaux portent surtout sur le système nerveux, la peau et le foie; l'arsenic parut donc beaucoup moins dangereux pour le rein que ne l'était le Mercure, et dès l'apparition en thérapeutique des arsénobenzènes on pensa qu'il serait possible de les utiliser sans danger chez les syphilitiques rénaux.

Il n'en est cependant pas toujours ainsi.

Sicard signala que le taux de l'urée sanguine s'élevait parfois à la suite d'injections de novarsénobenzol.

Puis d'autres auteurs firent des remarques analogues portant soit sur l'urée sanguine, soit sur la constance d'Ambard, soit sur l'albuminurie.

On pensa alors que ces troubles rénaux étaient la conséquence d'une réaction de Herxheimer et que par conséquent ils ne contre-indiquaient pas, au contraire, la continuation des injections.

Des accidents beaucoup plus graves furent toutefois signalés, c'est ainsi que Lesné rapporta l'observation d'une malade de 38 ans, ayant des reins apparemment normaux et une syphilis bénigne datant de six ans, qui fut prise d'accidents graves au début d'une quatrième série de novarsénobenzol, alors que les trois premières avaient été bien supportées. L'évolution se fit en 8 jours vers la mort dans un tableau d'urémie confirmée, l'urée sanguine étant passée de 0 gr. 48 à 5 gr. 60.

May, Kaplan et Bolgert observèrent un malade qui, à sa troisième injection de novarsenobenzol, fut pris de malaises et de vomissements accompagnant une oligurie et une azotémie qui monta jusqu'à 5 gr. 26. Le malade guérit cependant en deux mois.

Schrup signala un malade de 35 ans, syphilitique depuis 15 ans, qui, après une série de Salvarsan, une de Silbersalvarsan, des frictions mercurielles et de l'iodure de potassium, le tout bien supporté, fit des accidents très graves à la suite de la première injection d'une nouvelle série de Novar. Il mourut en deux jours et demi, et à l'autopsie on trouva une congestion intense des reins avec nécrose des glomérules et des tubes contournés.

MM. Lemierre, Etienne Bernard et Lambling ont décrit un cas typique de néphrite causée par l'arsenobenzol chez un malade de 39 ans qui, après deux séries bien supportées de Novar, fut pris, 18 mois après, à l'occasion d'une nouvelle série de Novar, de nausées et de vomissements en même temps que s'installait une anurie complète. L'urée sanguine s'éleva jusqu'à 4 gr. 37. La guérison fut obtenue en un mois, mais le malade conserva par la suite une constante d'Ambard à 0,100.

Giacardy rapporte un cas d'anurie analogue après injection de novarsenobenzol, le malade mourut 18 heures après une injection de 0 gr. 30 (la quatrième d'une série).

Ce qui frappe dans presque toutes ces observations, c'est la gravité et l'allure très brutale des accidents survenant souvent après une faible dose d'Arsenic, alors que des séries antérieures ont été parfaitement supportées. Cette disproportion entre la cause et l'effet n'est guère en faveur d'une intoxication pure et simple par le médicament.

On a plutôt l'impression, comme l'a fait remarquer E. May, d'une sorte « de crise nitritoïde rénale », le blocage du rein résultant de phénomènes congestifs.

L'hypothèse d'une altération ou d'une toxicité spéciale du médicament lui-même peut également être écartée, comme le montre la très curieuse observation publiée par Nicolas et Lacassagne : une malade de 20 ans présente des convulsions, tombe dans le coma et meurt 24 heures après une injection de 0 gr. 45 de Novar ; or, cette injection a été faite en prenant la moitié d'une ampoule de 0,90 dont l'autre moitié fut, à quelques minutes d'intervalle, injectée à une autre malade qui n'en ressentit aucun trouble !

Ces cas, d'ailleurs très rares, sont donc imprévisibles et relèvent, répétons-le, non pas de la nocivité du médicament, mais de l'intolérance du malade.

La néphrite arsénobenzénique vraie, c'est-à-dire due à l'action toxique du médicament, serait donc exceptionnelle, du moins aux doses thérapeutiques ; et des trois médicaments antisypilitiques, l'arsenic serait le moins nocif pour le rein, qualité qu'il doit sans doute à sa rapide élimination.

C'est ainsi que M. Marcel Pinard a rapporté l'observation d'un homme de 43 ans, azotémique, qui avait toléré pendant quatre ans un traitement par le novarsenobenzol.

M. R. Debré a présenté une observation analogue: il s'agissait d'un malade atteint de néphrite s'accompagnant d'azotémie supérieure à 1 gramme qui avait, lui aussi, bien supporté un traitement par le Novar.

Mais quand on parle de troubles rénaux, il y a toujours nécessité de bien séparer les véritables atteintes rénales (néphrites toxiques, néphrites aiguës accompagnées d'accidents) des simples troubles fonctionnels du rein qui, eux, peuvent apparaître et évoluer sans bruit.

La rareté des accidents rénaux aigus imputables à la toxicité de l'arsenic ne signifie donc pas que ce médicament ne puisse cependant à la longue provoquer des troubles plus ou moins graves de la fonction rénale.

C'est ainsi que d'après Elliot et Todd (1920), on constate parfois des traces d'albumine dans l'urine après les séries d'injections ; l'élimination de la phénol-sulfone-phthaléine peut être légèrement diminuée, dans quelques cas exceptionnels, on signale une augmentation de l'urée sanguine. Ces troubles, disent-ils, ne sont le plus souvent que temporaires et sans importance ; ils n'indiquent pas l'interruption du traitement.

B. - ACCIDENTS RENAUX DE LA MEDICATION MERCURIELLE

Le mercure a toujours été reconnu comme très toxique pour le rein ; on le considérait même, autrefois, comme encore plus dangereux pour le rein que la syphilis elle-même !

Wells et Blaskall en particulier incriminèrent ce vieux médicament comme cause de lésions rénales chez les syphilitiques.

Rayer insista sur le danger des sels mercuriels qui provoquent la nécrose des épithéliums rénaux. Cependant, le mercure à dose thérapeutique exerce une action apparemment favorable sur la sécrétion rénale puisqu'il est diurétique.

C'est ainsi que MM. Milian et Lelong pensent que l'action diurétique du cyanure en fait un médicament de choix particulièrement indiqué dans les néphrites syphilitiques.

Petges, Joulia et David-Chaussé pensent de même.

En réalité, d'après les travaux de Blum, les sels mercuriels agiraient comme diurétiques en provoquant une véritable petite néphrite azotémique avec abaissement du seuil des chlorures et de l'eau et élévation de la constante d'Ambard. Ces altérations fonctionnelles passagères ainsi produites sont les premières manifestations toxiques du mercure sur le rein ; par conséquent, même à dose thérapeutique, l'action des sels mercuriels serait de provoquer une néphrite légère et transitoire. Chez les malades ayant

d'avance une certaine déficience rénale, des accidents très graves peuvent se produire.

Grether, Dusan et Bonnet ont signalé un cas de néphrite azotémique mortelle consécutive à un traitement mercuriel.

Mais ce sont là des symptômes d'hydrargyrie subaiguë, imputables sans doute à une sensibilité particulière des sujets ou à une déficience rénale antérieure.

Plus souvent n'apparaissent que des manifestations rénales de néphrite atténuée avec oligurie, urines troubles, albuminurie, cylindrurie, quelquefois hématurie discrète. L'azotémie augmente passagèrement et le syndrome urémique ne reste qu'ébauché. Après cessation de la cause de l'intoxication, tout rentre dans l'ordre progressivement.

Plus souvent encore, en clinique, l'atteinte rénale ne se manifeste que par la présence d'albumine dans les urines du malade en traitement, ce qui pose d'ailleurs toujours un problème délicat, puisque l'on peut se demander s'il s'agit d'une albuminurie thérapeutique, d'une albuminurie banale chez un syphilitique, ou enfin d'une albuminurie syphilitique.

Parmi tous les médicaments mercuriels, l'huile grise paraît mériter une mention à part pour la fréquence des accidents qu'elle peut causer; c'est ainsi qu'on a signalé un cas de néphrite azotémique mortelle après 7 injections d'huile grise succédant à un traitement antisyphilitique déjà long. Ces accidents sont évidemment imputables à l'absorption difficile

de l'huile grise qui forme souvent dans les muscles des nodules pouvant persister des mois et donne lieu à un moment donné, à une résorption massive génératrice d'accidents d'intoxication.

C. - ACCIDENTS RENAUX DE LA MÉDICATION BISMUTHIQUE

Une certaine toxicité des sels bismuthiques pour le rein est un fait très connu et qui a été vérifié cliniquement et expérimentalement. Les accidents rénaux rencontrés au cours de la médication bismuthique ne sont pas une rareté ; les observations en sont innombrables.

C'est ainsi que bien avant l'introduction du Bismuth en thérapeutique antisyphilitique, on publiait déjà des cas d'intoxication rénale consécutifs à l'usage de sous-nitrate de Bismuth, soit en ingestion, soit en applications externes.

Kerner, en 1869, signalait un cas de mort avec anurie, à la suite de l'ingestion de 8 grammes de sous-nitrate de Bismuth.

En 1882, Kocher relatait des signes de néphrite chez des sujets présentant des plaies traitées par des applications de pâte bismuthée.

Dalche, en 1883, signalait de l'albuminurie chez une brûlée pansée au sous-nitrate de Bismuth.

En 1897, Gérard et Daunic, ayant fait absorber à un lapin 1 gramme de sous-nitrate de Bismuth par

jour, retrouvaient des lésions très marquées des cellules épithéliales des reins.

Hahne, en 1905, citait une femme atteinte de brûlure étendue, pansée avec une pommade au Bismuth, qui présenta de l'albuminurie.

Ces observations nous paraissent actuellement bien contestables. En effet, nous voyons chaque jour des individus atteints d'affections gastriques absorber *per os* et tolérer sans le moindre inconvénient 30 grammes de sels insolubles de Bismuth par jour.

Il semble donc qu'il se soit agi, dans ces cas, de sous-nitrate extrêmement impur et riche en sels solubles, ce qui confirme tout de même bien la toxicité du Bismuth pour le rein. Quant aux observations de Hahne et de Dalche, il est évident que l'albuminurie pourrait ici beaucoup plus facilement être imputée à la résorption des tissus nécrosés au niveau de brûlures étendues qu'à l'action de la pommade au Bismuth.

De nombreux et graves accidents après injection de pâte de Beck dans des trajets fistuleux furent également publiés ; pour n'en donner qu'un seul cas, Peuret, en 1916, cita un malade qui, après avoir subi 7 injections de 15 grammes de pâte de Beck, succomba à l'urémie ; les urines, très diminuées de volume, contenaient 13 grammes d'albumine.

En confirmation de ces observations cliniques, des expériences sur l'animal furent alors entreprises.

C'est ainsi que Villejean et Dalche, en 1887, provoquèrent des néphrites bismuthiques expérimentales chez le lapin par injection de nitrate de Bismuth ; les reins subissaient une nécrose épithéliale qui déterminait une néphrite interstitielle caractérisée par l'apparition de l'albumine et de cylindres dans les urines.

Van Haecke, en 1909, injectait à des chiens du Bismuth dans de l'huile de vaseline et provoquait une néphrite aiguë ; les urines contenaient de l'albumine et des cylindres.

Malgré toutes ces observations et expériences fâcheuses, à la suite des succès obtenus par Sazerac et Levaditi, puis par Fournier et d'autres à leur suite, le Bismuth prit une place très importante dans la Syphiligraphie, à tel point que de nombreux praticiens le considérèrent comme le médicament à tout faire de la thérapeutique antisypilitique possédant toutes les qualités, et de plus, toujours inoffensif.

C'est ainsi que Levaditi publiait, en 1922, des observations montrant l'action curative manifeste du Bismuth sur l'albuminurie syphilitique ; dès lors, le nouveau médicament fut considéré comme particulièrement indiqué chez les syphilitiques à lésions rénales. Son action diurétique surtout sembla intéressante, car on pensait que cette diurèse se produisait sans lésions appréciables du rein.

D'après M. Tzanck, les albuminuries du traitement sont très rares et le rein tolère le Bismuth beaucoup

plus facilement que le mercure et les arsenicaux ; il cite le cas d'un de ses malades qui, ayant présenté au cours d'un traitement arsenical une albuminurie massive, a vu cette albuminurie diminuer considérablement à la suite de quelques injections de Bismuth. Pour lui, les cas d'albuminurie attribués à la toxicité du Bismuth seraient dus en fait à des réactions d'Herxheimer.

MM. Fournier et Guénot considèrent l'albumine comme exceptionnelle et transitoire, et, en présence d'une albuminurie légère, continuent le traitement ; sur 3.400 injections de Bismuth, ils n'ont constaté qu'un seul cas d'albuminurie sérieuse. D'après ces mêmes auteurs, la polyurie bismuthique traduirait une légère irritation rénale ; elle serait, elle aussi, transitoire.

MM. Milian et Périn déclarent que les lésions rénales ne sont observées que fort rarement au cours du traitement par le bismuth.

M. Morin pense qu'il ne faut pas s'exagérer les inconvénients que le Bismuth peut avoir sur le rein. Sa statistique avec Emery, portant sur 18 mois de pratique du Bismuth à la dose de 0 gr. 50 d'hydroxyde par semaine, n'observe pas d'atteinte appréciable du rein.

MM. Laubry et Bordet pensent que le Bismuth est particulièrement indiqué dans les syphilis compliquées de déficience rénale.

Levaditi considère l'épithélurie comme assez fréquente : cellules épithéliales, cylindres épithéliaux,

cylindres hyalins. Cet aspect du sédiment, dit-il, s'efface progressivement après la cessation du traitement. Il ne trouve aucun autre signe d'insuffisance rénale : pas d'œdème, azote résiduel normal, élimination normale de l'indigo-carmin.

Tous les syphiligraphes ne partagent cependant pas cet optimisme ; certains sont d'une plus grande réserve et admettent l'existence de néphrites consécutives au traitement bismuthique.

C'est ainsi que Blum signale, dans un article du *Paris Médical*, en 1922, des cas d'albuminurie ayant cessé rapidement dès qu'on arrêta le traitement par le Bismuth.

Cl. Simon a rapporté l'observation d'un malade qui présentait tous les signes de néphrite aiguë à la suite de 4 injections bismuthiques.

Touraine craint la néphrite dans la bismutothérapie, car il la considère comme une complication fréquente.

Grenet estime que le Bismuth, surtout sous forme de sels insolubles, est plus toxique pour le rein que le Mercure.

Marie insiste sur la nécessité de pratiquer un examen quotidien des urines, lors du traitement bismuthique.

M. le professeur Gougerot estime que le Bismuth peut léser le rein, provoquer de l'albuminurie, de la néphrite légère, et qu'il faut, pour éviter les accidents, le proscrire chez les débiles rénaux et les albu-

minuriques ou tout au moins ne se servir que des sels solubles qui évitent les accumulations et les décharges brusques des insolubles.

M. Gastou, faisant à la *Société de Médecine*, une communication sur l'hydroxyde de Bismuth radiféré en suspension huileuse, déclare que si, dans la majorité des cas, on ne note par l'analyse chimique aucune insuffisance rénale, chez quelques malades, on constate la présence de faibles doses d'albumine variant de 0 gr. 20 à 0 gr. 30.

Cette albuminurie a été généralement passagère et disparut avec la cessation du traitement. M. Gastou, cependant, croit que l'insuffisance rénale révélée par l'analyse chimique des urines contre-indique l'emploi des sels de Bismuth insolubles ; il n'en serait évidemment pas de même dans les cas de néphrite syphilitique sans insuffisance des fonctions rénales.

Pour M. Labbé, le Bismuth est aussi mal toléré que le mercure ; il ne faut pas l'employer lorsque les reins sont touchés.

Jean Dreyfus, dans sa thèse (1926), rapporte 4 cas de néphrite dont l'origine syphilitique n'était nullement prouvée, mais qui reçurent un traitement bismuthique qui, dans 3 cas, fut mortel ; il est vrai qu'il s'agissait de rénaux présentant déjà une azotémie élevée avant le traitement (0 gr. 86 dans la première observation, 1 gr. 10 dans la seconde ; 3 ampoules de Quinby chez le premier malade, une seule ampoule chez le second suffirent à déclencher une stomatite et une néphrite mortelles en quelques jours).

Jean Dreyfus conclut que le Bismuth est formellement contre-indiqué chez tous les rénaux syphilitiques présentant une azotémie d'alarme.

Aubertin et Destouches ont rapporté un cas de mort après une seule injection de Quinby : une stomatite survint le lendemain de l'injection, puis s'aggrava ; deux jours plus tard, on nota de l'oligurie et une azotémie à 1 gr. 30. La mort survint en 7 jours, l'azotémie étant montée à 4 gr. 70.

A propos du traitement de la syphilis viscérale, M. Louste écrit que dans les néphrites secondaires aiguës et subaiguës, le Bismuth ne lui paraît pas aussi facilement utilisable que le mercure et les arsenicaux et il se défie de son action sur le rein ; il pense que dans les cas de néphrite chronique, on ne peut qu'exceptionnellement et avec la plus grande prudence recourir au Bismuth.

L. Bory, dans une étude sur les néphrites bismuthiques, déclare que la polyurie atteint facilement 3 litres par jour, que l'albuminurie est exceptionnelle et généralement bénigne, mais que la néphrose sédimentaire est infiniment plus fréquente, presque autant que la polyurie, assez tardive (vers la dixième injection) et caractérisée par un important sédiment de cellules épithéliales mêlées de cylindres hyalins, de rares leucocytes et même de globules rouges, mais sans modifications de la perméabilité rénale.

D'autre part, M. le professeur Fabre, dans son traité de Toxicologie, écrit que « l'intoxication par les sels de Bismuth solubles se traduit par une néphrite s'éta-

blissant plus ou moins rapidement, suivant la gravité de l'intoxication. Le taux d'urée du sang augmente notablement, observation souvent constatée au cours de la thérapeutique bismuthique. En même temps que l'altération de la perméabilité rénale se développe la stomatite. Les symptômes de l'intoxication sont ceux qui sont relevés pour beaucoup de métaux lourds : action hépatique faible, action rénale intense. »

En dehors de ces observations, il existe un certain nombre d'expériences sur les animaux ou d'études cliniques faites sur des séries plus ou moins grandes de malades dans le but d'élucider l'action du Bismuth sur le rein. C'est ainsi que MM. Rathery et Richard étudièrent l'effet d'injections intra-musculaires massives de Bismuth chez deux chiens préalablement reconnus atteints de néphrite chronique ; ils constatèrent, dans ces conditions, une polyurie peu considérable, inconstante, au troisième ou quatrième jour, l'absence d'albumine, la présence de cylindres plus nombreux qu'avant l'injection ; l'urée sanguine resta stationnaire chez l'un des chiens et monta légèrement chez l'autre ; à l'autopsie, enfin, absence de lésions rénales imputables au Bismuth.

MM. Rathery et Richard, poursuivant leurs expériences, pratiquèrent alors chez 17 malades, avant et après le traitement bismuthique, les examens suivants : recherche de l'azotémie et de la constante d'Ambard, épreuve de la phénol-sulfone-phtaléine, recherche de l'albumine, mesure du volume des uri-

nes. Ces malades reçurent de préférence des sels insolubles tels que le Curalues et le Quinby ; certains d'entre eux eurent jusqu'à 5 séries de 6 à 8 injections réparties en plusieurs mois. Ils constatèrent, dans ces conditions, que l'albumine, quand elle n'existait pas antérieurement, n'était pas apparue à la suite des injections ; l'azotémie, la constante d'Ambard et la phénol-sulfone-phtaléine étaient restées normales chez les sujets normaux. Sur 14 de ces malades qui présentaient avant le traitement des troubles nets du fonctionnement rénal, 6 présentèrent une aggravation légère, 5 une amélioration nette et 3 restèrent sans changement.

MM. Rathery et Richard concluent donc que le Bismuth ne semble pas provoquer de lésions de néphrite aiguë chez l'animal, même lorsque ces injections sont faites à forte dose et lorsque le rein a été antérieurement atteint, et que chez l'homme, même lorsqu'il s'agit de malades ayant un fonctionnement rénal défectueux, on ne constate jamais d'accidents graves.

A l'encontre de ces conclusions optimistes, Raizin et Brown, expérimentant sur des animaux, concluent que le Bismuth lèse le rein mais que cette atteinte peut être d'apparition très lente et que ce fait nécessite une surveillance étroite.

Lichtenberg, examinant les urines de 64 malades traités par le Bismuth, constate qu'un tiers présente des troubles des reins : 5 fois de l'épithélurie, 3 fois de la cylindrurie, 10 fois cylindres et albumine, 3 fois albumine, cylindres et globules rouges, et il pense que

l'apparition de cylindres est un motif d'arrêter l'emploi du Bismuth.

M. Lévy-Bing, ayant examiné au point de vue des reins avant et après injections de Trépol, 17 malades, constate chez deux d'entre eux de l'albumine. Il attribue cette néphrite au Bismuth ; l'albuminurie survenue brusquement fut transitoire, elle évolua en même temps que des manifestations d'intolérance buccale très marquée. Il conclut qu'il apparaît nécessaire de contrôler rigoureusement l'état des urines des malades qui suivent un traitement bismuthique, car la possibilité de néphrites graves est à redouter.

D'autre part, M. Pautrier, expérimentant le Sigmuth, constate qu'à la dose toxique et mortelle de 22 c/g chez un lapin de 2 kilogs, on obtient des lésions types de néphrite toxique aiguë. L'appareil glomérulaire est surtout touché, on trouve çà et là, dans la capsule de Bowmann, un épanchement albumineux qui n'est jamais très considérable ; de rares glomérules présentent de la thrombose limitée à quelques anses et un exsudat qui prend, dans ce cas, un caractère nettement inflammatoire ; les lésions principales siègent au niveau de l'épithélium des tubes contournees, on y trouve tous les stades de dégénérescence cellulaire ; l'atteinte de l'épithélium sécrétoire est diffuse et ne semble respecter aucun territoire ; le tissu interstitiel est intact ; il s'agit, en somme, d'une néphrite épithéliale aiguë.

L'auteur conclut que la toxicité du Bismuth à dose mortelle s'exerce avec prédilection sur le rein.

Nous en arrivons enfin aux expériences, très importantes à notre avis, de MM. Pasteur Vallery-Radot, Derot et M^{lle} Gauthier-Villars qui, reprenant la question de la néphrite bismuthique expérimentale, se servirent d'une suspension huileuse d'hydroxyde de Bismuth en injections intra-musculaires chez des lapins ayant des reins normaux ; ils montrèrent qu'on pouvait ainsi provoquer à volonté et dans tous les cas une néphrite aiguë ou chronique avec azotémie progressive.

Dans une première série d'expériences, ils injectèrent à 6 lapins des doses quotidiennes de 3 ctg. de Bismuth par kg. ; ils obtinrent, dans les 6 cas, une augmentation considérable de l'urée sanguine ; cette hyperazotémie eut une évolution progressive, le taux de l'urée s'abaissant ou demeurant stationnaire durant les quatre premiers jours et commençant à s'élever à partir du sixième ou huitième jour jusqu'à la mort. Les auteurs concluent qu'on peut donc, à l'aide de l'intoxication bismuthique, faire apparaître chez le lapin une azotémie progressive présentant un intérêt expérimental par suite de la régularité de son évolution.

Dans ces expériences, la survie cependant ne dépassait pas une quinzaine de jours.

Perfectionnant ces expériences, les mêmes auteurs réussirent à obtenir des survies prolongées, et observèrent dans ces conditions une azotémie oscillante

et de l'albuminurie ; c'est ainsi qu'en injectant des doses hebdomadaires de 3 ctg. par kilog d'animal, ou, mieux encore, à l'aide de véritables séries d'injections séparées par des périodes de repos, ils obtinrent des survies de 167 jours ; les lapins ainsi traités présentèrent une azotémie très irrégulière, échappant à toute systématisation, mais en tous cas progressivement ascendante dans son ensemble ; les auteurs concluent que par intoxication relativement faible mais prolongée, par le Bismuth, on obtient infailliblement des lésions de sclérose rénale à évolution progressive.

Comme on le voit, les expériences et observations touchant la toxicité du Bismuth pour le rein ne manquent pas.

Quelles conclusions peut-on en tirer ?

Ici encore, il nous paraît nécessaire de séparer nettement les accidents aigus des simples troubles du fonctionnement rénal.

Il apparaît aussi de toute évidence comme extrêmement important de mettre à part les cas anciens relatifs à l'emploi des poudres et des pâtes bismuthiques et même les accidents constatés au cours des premiers traitements de la syphilis par le Bismuth : les quantités et la qualité des produits alors employés n'étant pas à comparer à celles des préparations antisyphilitiques actuelles.

Il faut également mettre à part les cas d'accidents observés chez des malades chez qui une regrettable

erreur de diagnostic fit prendre pour néphrite syphilitique une néphrite non spécifique accompagnée d'une forte albuminurie; il est évident que dans un tel cas, l'introduction dans l'organisme d'un médicament aussi actif que le Bismuth ne peut avoir sur le rein que des effets nocifs.

Ces réserves faites, il ressort des expériences que la toxicité du Bismuth à dose mortelle s'exerce avec prédilection sur le rein, mais on constate une marge très large entre la dose toxique qui, toutes proportions gardées et à moins d'une sensibilité particulière, serait de 6 grammes pour un homme et la dose thérapeutique.

Aussi, la néphrite bismuthique est-elle niée par certains auteurs, du moins en tant que néphrite toxique.

C'est ainsi que Blum, un des premiers, s'est posé la question de savoir si le Bismuth était spécialement nocif pour le parenchyme rénal ; d'après lui, le rein, qui n'est atteint que secondairement, ne le serait que par un processus infectieux venant des ulcérations buccales ou intestinales; il s'agirait donc tout au plus d'une néphrite toxi-infectieuse. L. Bory est du même avis.

Cependant, Bodson fait remarquer que les phénomènes rénaux ne coïncident pas toujours avec la présence de stomatite et que dans ces cas, ils disparaissent d'ordinaire en quelques jours si on interrompt le traitement par le Bismuth.

Avramovici pense que la stomatite, loin de conditionner la néphrite, indique au contraire un certain degré d'imperméabilité rénale, le médicament tendant alors à s'éliminer en plus grande quantité par la salive ; l'apparition de la stomatite chez un sujet taré ou âgé devrait donc faire penser au brighisme latent.

Quoi qu'il en soit de sa pathogénie, la néphrite bismuthique n'en existe pas moins et sera d'autant plus à craindre chez les malades présentant déjà une perméabilité rénale insuffisante qui favorise la rétention du toxique et l'apparition de la stomatite et des troubles digestifs.

Quant aux simples troubles du fonctionnement rénal, quoique niés par beaucoup d'auteurs, il semble bien pourtant qu'ils se rencontrent avec une grande fréquence au cours du traitement bismuthique, et cela n'a rien qui puisse étonner quand on sait que le Bismuth est un métal lourd s'éliminant surtout par le rein, avec une grande lenteur (on peut déceler le Bismuth dans l'urine un mois après la fin d'une série par le réactif de Léger, modifié par Aubry).

Les très intéressantes expériences de MM. Rathery et Richard tendraient cependant à prouver l'innocuité du Bismuth, mais nous ferons remarquer que ces expériences n'ont peut-être pas été faites avec un recul suffisant ; elles ont porté, en effet, sur des malades n'ayant subi que de courts traitements par le Bismuth ; certains de leurs malades ne reçurent que quelques cc. de Quinby ; il n'est donc nullement

étonnant que pendant un laps de temps relativement aussi court, ils n'aient pas trouvé de changement appréciable à l'état rénal de leurs sujets, mais rien ne permet de supposer qu'ils auraient trouvé ces mêmes résultats chez des malades ayant subi un traitement beaucoup plus prolongé.

Notons cependant déjà chez 6 de leurs sujets une nette tendance à l'augmentation du taux de l'urée dans le sang (0 gr. 34 avant contre 0 gr. 57 après chez l'un, 0 gr. 32 avant contre 0 gr. 45 après chez un autre, etc.) ; cette tendance ne se serait-elle pas généralisée chez les autres malades après d'autres séries de Bismuth ?

Précisément, les expériences de MM. Pasteur Valéry-Radot, Derot et Mlle Gauthier-Villars sur le lapin donnent à penser que si le Bismuth agit sur le rein, c'est surtout par sclérose lente, par action discrète et continue plutôt que par action brutale et rapide.

Certes, les lapins qui servirent dans ces expériences reçurent des doses beaucoup plus fortes que celles que nous injectons à nos malades, mais ils en reçurent pendant moins longtemps et il ne faut pas oublier l'imprégnation prolongée que le Bismuth réalise grâce à sa lente élimination. Il est donc logique de supposer que des doses relativement faibles de Bismuth injectées à intervalles réguliers pendant de longues années puissent produire chez des malades les mêmes néphrites azotémiques qui apparurent

chez les lapins recevant de fortes doses pendant quelques semaines seulement.

Léon Blum, d'ailleurs, au cours de ses recherches sur ce sujet, conclut que pendant le traitement bismuthé, la constante d'Ambard devient défavorable et que le fonctionnement rénal est réellement troublé.

Avramovici cite un de ses malades qui, après un long traitement au Bismuth, présenta des signes très nets de néphrite azotémique avec oligurie (400 gr.), urée sanguine à 0 gr. 78, albumine à 0 gr. 20 et cylindres granuleux.

Aussi, pour beaucoup de syphiligraphes, la médication bismuthique est-elle formellement contre-indiquée chez tous les syphilitiques rénaux présentant une azotémie d'alarme, tout en admettant avec réserves la possibilité de son emploi dans les insuffisances rénales légères.

DEUXIEME CHAPITRE

INFLUENCE DU TRAITEMENT ANTISYPHILITIQUE PROLONGÉ SUR LA FONCTION RÉNALE

C'est cette question de l'influence sur des reins normaux d'un traitement antisyphilitique prolongé qui ne nous paraît pas encore parfaitement au point.

La chronicité de la syphilis, son évolution cyclique, sa tendance aux récidives, obligent toujours à un double et très long traitement : curatif et préventif des accidents ultérieurs.

Un tel traitement exige des voies d'élimination intactes, de manière à assurer la décharge régulière de l'organisme, sous peine de créer des intoxications. Mais justement, des reins, même normaux, peuvent-ils indéfiniment résister à se surcroît de travail ? D'autant plus que le rein peut être atteint pour son propre compte par la syphilis.

Si le rein devient insuffisant, l'élimination tendra à se faire par les organes suppléants (peau, foie, in-

testins, etc.). Si ces organes suppléants ne sont pas eux-mêmes en bon état de fonctionnement, il pourra en résulter un véritable blocage du rein.

Avramovici pense qu'au commencement d'une cure antisyphilitique, les éliminations sont généralement bonnes, mais que plus tard elles deviennent insuffisantes. Les conséquences du traitement sur le rein, déclare-t-il, sont rarement précoces ; elles sont presque toujours un peu tardives et peuvent s'installer après un ou deux ans de traitement ou bien aussi plus tard, immédiatement avant ou après la fin de la cure de 4 ans.

D'après lui, ces troubles se traduiraient par une lassitude assez prononcée, une néphralgie accentuée. Dans l'urine : pas d'albumine ni de cylindres. Puis, les séries se succédant, apparaît une véritable néphrite discrète dont l'origine remonte ainsi très loin.

Il cite le cas d'un malade ayant des reins normaux et qui, soigné régulièrement pendant 4 ans, supporta très bien le traitement les trois premières années ; mais la quatrième année, une analyse montra l'urine réduite à 750 cc., 0 gr. 35 d'albumine, 0 gr. 55 d'urée sanguine, et de la cylindrurie. Quelques années après, ce malade conservait des reins fragiles.

Avramovici conclut qu'un traitement régulier de la syphilis nécessite l'intégrité du rein et qu'après 2 ou 3 ans, le plus souvent, le surmenage et la fatigue du rein sont la conséquence du traitement.

Les lésions dues aux éliminations médicamenteuses seraient, toujours d'après cet auteur, irrémédiables.

Le pouvoir éliminateur du filtre rénal doit donc être observé continuellement pendant le traitement ; et la suppression de celui-ci, dès que l'on constate des troubles sérieux dans la perméabilité du rein, conclut Avramovici, doit être une règle absolue. Enfin, un rein en hypofonction ne doit jamais être soumis à un surcroît d'élimination par un traitement trop massif.

Avramovici pense également que l'alternance des médicaments est, du point de vue de leur passage par le rein, la meilleure méthode pour empêcher l'intoxication.

TROISIEME CHAPITRE

BASES MÉDICALES ESSENTIELLES DE L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DES REINS

Dans ce qui précède, nous avons vu que la plupart des auteurs conseillaient une surveillance stricte des urines pendant le traitement antisyphilitique, dans le but de déceler tout début d'albuminurie.

Se borner à cette recherche nous semble très insuffisant, l'albumine n'étant qu'un témoin extrêmement infidèle de l'état fonctionnel du rein, comme l'ont confirmé les travaux de MM. Rathery et Gesta.

La recherche des cylindres granuleux, lorsqu'elle est positive, indique plus un état lésionnel des reins qu'un simple trouble de leur fonction.

Le dosage de l'urée sanguine à jeun est infiniment plus intéressant et donne une image beaucoup plus fidèle de la perméabilité rénale. Malheureusement, il ne suffit pas à lui seul : c'est ainsi que le taux d'urée peut être minime et même normal, alors que la cons-

tante d'Ambard révèle un état pathologique, un taux d'urée faible peut parfois s'expliquer par une faible alimentation (nous en verrons un exemple dans nos observations). Inversement, il existe des azotémies extra-rénales par oligurie habituelle (Jules Cottet).

En résumé, la recherche seule du taux de l'urée sanguine est insuffisante, car ce renseignement unique peut donner lieu à une interprétation dange-reuse. Il faut toujours se méfier des taux fortuits d'urée.

Un taux fortuit d'urée n'a de signification précise que quand il prend une allure chronique, c'est-à-dire précisément quand il cesse d'être fortuit. Mais on peut aussi le contrôler par les autres épreuves rénales. Le mieux est de le compléter par la constante d'Ambard, surtout pour les azotémies comprises entre 0,35 et 0,50.

Malheureusement, la constante d'Ambard est d'une technique relativement délicate et facilement faussée par de nombreuses causes d'erreur.

L'épreuve de perméabilité rénale à la phénol-sulfoné-phthaléine est au contraire généralement considérée comme très intéressante du fait de sa facilité et de son exactitude (à condition, bien entendu, d'employer, comme nous l'indiquerons, la voie intra-veineuse et de diluer les 6 mmgr. de PSP dans 4 cc. d'eau).

Widal, Weill et Pasteur Vallery-Radot estiment que quand l'élimination de la PSP répond aux chiffres normaux, on peut conclure avec certitude qu'il

en est de même pour l'urée et la constante d'Ambard; un chiffre inférieur permet d'affirmer un trouble de l'excrétion uréique, mais il peut s'agir d'un simple trouble auquel l'organisme s'est adapté sans qu'il en résulte de rétention azotée.

En réalité PSP et constante d'Ambard se complètent, surtout associées à la recherche de l'azotémie.

Un autre test fort intéressant et plus récent est celui proposé par Jules Cottet en 1933, sous le nom de rapport uréique hémato-urinaire ou RU ; c'est le rapport obtenu en divisant le chiffre qui exprime le nombre de centigrammes de l'urée sanguine dosée le matin à jeun pour éviter l'influence majorante des repas, par le chiffre qui exprime le nombre de grammes d'urée contenus dans les urines des 24 heures qui ont précédé immédiatement la prise de sang. Pour une excrétion d'urée moyenne comprise entre 15 et 30 grammes et pour un volume d'urines des 24 heures d'environ 1.500 cc., la valeur du RU est comprise entre 1 et 2,1 chez les sujets que l'on peut considérer comme ayant des reins sains. Ce rapport s'élève d'autant plus que l'on a affaire à des reins plus altérés et ayant un pouvoir sécrétoire plus diminué.

De nombreux urologues ont une opinion nettement favorable à ce rapport, tant en ce qui concerne son exactitude que sa sensibilité à l'évolution clinique, et pensent qu'il est suffisant et avantageux, pour ren-

seigner sur une fonction essentielle du rein : celle de la dépuration uréique.

Le RU. cependant, ne saurait dispenser de recourir à d'autres épreuves pour avoir une image aussi satisfaisante que possible de l'état global des reins.

Une étude complète de la fonction rénale nécessiterait également une épreuve de diurèse provoquée, telle que celle de Vaquez et Cottet, une épreuve de concentration rénale globale type Volhard, enfin un dosage des chlorures plasmatiques et une épreuve du rythme en échelons de l'élimination chlorurée (épreuve de Pasteur Vallery-Radot).

Certaines de ces épreuves, toutefois, sont longues et d'application délicate, comme celle de diurèse provoquée de Vaquez et Cottet qui nécessite une surveillance étroite du malade pendant 4 jours, ou celle de Pasteur Vallery-Radot qui nécessite une surveillance encore plus longue et une connaissance exacte du poids des chlorures ingérés.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Pris entre l'imprécision générale de chaque critère d'atteinte rénale fruste et le désir d'expérimenter sur un nombre suffisamment grand de sujets, nous avons dû choisir un ensemble d'épreuves qui, tout en donnant une indication précise de la perméabilité rénale, soient cependant faciles à appliquer sans immobiliser longtemps le malade.

Nous nous sommes donc arrêté aux trois épreuves suivantes, épreuves de base que nous avons appliquées à tous nos sujets sans exception :

Dosage de l'urée sanguine,

Indice hémato-urinaire de Cottet,

Elimination de la phénol-sulfon-phtaléine.

En cas de résultats discordants fournis par ces trois tests, nous avons également recherché la constante d'Ambard.

A ces recherches, nous avons évidemment toujours joint la prise de la tension artérielle, la mesure du volume des urines émises en 24 heures, la recherche de l'albumine et l'examen microscopique du sédiment.

Ces expériences portent sur 46 sujets, syphilitiques, jeunes ou vieux, traités dans le service de M. le professeur Yves Bureau.

Ces malades n'ont pas été spécialement triés, c'est-à-dire que nous les avons pris dans l'ordre où le hasard des consultations nous les a fait rencontrer.

La seule qualité que nous ayons recherchée en eux est d'avoir été traités depuis plusieurs années déjà.

Nous avons cependant accepté aussi, en quelque sorte à titre de témoins, un certain nombre de malades traités depuis peu.

Nous avons toujours soigneusement interrogé ces sujets sur leur passé rénal et sur les affections (scarlatine, angines, etc.) susceptibles d'avoir, avant le traitement antisiphilitique, lésé leur rein.

Nous pensons que ceux chez qui cet interrogatoire n'a rien révélé peuvent être considérés comme ayant probablement eu, dans le passé, une fonction rénale normale.

Nous avons nous-même effectué toutes les épreuves et tous les examens de laboratoire.

Les techniques employées, de même que les appareils et les réactifs furent rigoureusement les mêmes dans tous les cas.

L'urée sanguine fut dosée par la méthode à l'hypobromite chez des malades n'ayant pas mangé depuis 6 heures.

L'épreuve de la P.S.P. fut effectuée suivant la technique du docteur Blanc, c'est-à-dire en injectant dans les veines du sujet à jeun et venant d'absorber

un verre d'eau, 4 cc. d'une solution de P. S. P. à 6 mmgr. pour 4 cc. avec une seringue rigoureusement calibrée.

Les urines furent recueillies exactement 70 minutes après l'injection et le dosage effectué à l'aide d'un colorimètre en employant un étalon préparé à chaque fois avec l'urine même du malade, de manière à annuler la cause d'erreur que constitue la coloration propre de chaque urine.

L'indice de Cottet ou R U fut calculé à l'aide de l'urée sanguine et de l'urée urinaire des 24 heures précédant la prise de sang.

Nous avouons que dans l'établissement de ce R U se glisse une grave cause d'erreur : le malade peut sciemment ou inconsciemment perdre une partie de ses urines de 24 heures, ce qui a pour résultat d'augmenter la valeur du R U et tend à le rendre mauvais.

Nous tiendrons compte de cette possibilité dans la critique des résultats. Nous avons d'ailleurs toujours vivement insisté auprès de nos sujets pour qu'ils récoltent bien la totalité de leurs urines. Nous ne nous étendrons pas sur les précautions nécessaires à l'exactitude de la constante d'Ambard : nous nous y sommes toujours conformé le plus possible.

Les tensions artérielles furent prises avec un appareil type Vaquez.

Quant à l'examen cytologique du sédiment, il eut lieu sur le culot de centrifugation des urines fraîches.

Dans ces conditions d'expérience, nous tenons pour normaux les chiffres suivants :

Taux de l'urée dans le sang (Ur.) : entre 0 gr. 25 et 0 gr. 35 pour 1.000 ;

Constante d'Ambard (K) : entre 0,065 et 0,075 ;

Phénol-sulfone-phtaléine (PSP) : entre 60 et 70 % ;

Indice de Cottet (RU) : entre 1 et 2,1 ;

(pour un volume de 1.500 cc. et une excrétion d'urée de 15 à 30 gr. par 24 heures).

OBSERVATIONS

OBSERVATION 1 : M. Jau..., 49 ans

soigné en 1932 pour iritis syphilitique

a reçu : en 1932.... 3 séries de Novar

et 1 série mixte Cardyl-Rhodarsan

en 1933.... 1 série mixte Cardyl-Rhodarsan

et 3 séries Arqueritol

en 1934.... 1 série Rhodarsan

et 2 séries Bivatol

en 1935.... 2 séries Bivatol

en 1936.... 1 série Bivatol

et 1 série Cyanure

en 1937.... 1 série Cyanure

en 1938.... 2 séries Cyanure

en 1939.... 1 série Cyanure

en 1940.... 1 série Cyanure

en 1941.... 1 série Cyanure

Pas d'antécédents rénaux.

En mars 1941, nous trouvons :

Tension : 12-7. Volume des urines : 2.300 cc.

Albumine : traces indosables.

Ur. : 0,48.

PSP : 66 %.

Indice de Cottet : 1,7.

K : 0,072.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *fonction rénale normale (le taux d'Ur. semble être un taux « fortuit »).*

OBSERVATION 2 : M. Tro..., 62 ans

soigné en 1927 pour syphilis secondaire

a reçu : en 1928.... 4 séries Novar

en 1929.... 3 séries Acétylarsan

en 1930.... 1 série Acétylarsan

et 1 série Quinby

en 1931.... 1 série Quinby

en 1932.... 1 série Quinby

Le malade contracte une seconde syphilis en 1933,

et reçoit : en 1933.... 2 séries Rhodarsan

1 série Olbia

et 1 série Sulfar

en 1934.... 4 séries Sulfar

en 1935.... 1 série Sulfar

et 1 série Bivatol

en 1936.... 2 séries Bivatol

en 1937.... 1 série Bivatol

en 1938.... 1 série Bivatol
en 1939.... 1 série Muthanol
en 1940.... 1 série Muthanol

Erythrodermie arsenicale en 1935.

Pas d'antécédents rénaux. A présenté une légère albuminurie après la série d'Olbia. En juin 1936 l'azotémie était de 0 gr. 31.

En mars 1941, nous trouvons :

Tension : 16-8 1/2. Volume des urines : 1.000 cc.

Albumine : 0.

Ur. : 0,58.

PSP : 52 %.

Indice de Cottet : 3,7.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *mauvaise perméabilité rénale.*

OBSERVATION 3 : M^{me} Sor..., 24 ans

soignée en 1935 pour kératite interstitielle ancienne,

a reçu : en 1935.... 2 séries Rhodarsan

et 1 série Bivatol

en 1936.... 2 séries Bivatol

en 1937.... 2 séries Bivatol

en 1938.... 1 série Bivatol

et 1 série Rhodarsan

en 1939.... 2 séries Muthanol

en 1941.... 1 série Muthanol

Pas d'antécédents rénaux.

En mars 1941 nous trouvons :

Tension 12 1/2 - 9 1/2. Volume des urines: 1.600 cc.

Albumine : traces indosables.

Ur. : 0,42.

PSP : 52 %.

Indice de Cottet : 3.

Sédiment : cylindres épithéliaux.

CONCLUSION : *mauvaise perméabilité rénale.*

OBSERVATION 4 : M. Cha..., 24 ans

soigné en novembre 1940 pour chancre syphilitique

a reçu : en 1940... 1 série mixte Muthanol-Rhodarsan

en 1941... 1 série mixte Muthanol-Rhodarsan

Pas d'antécédents rénaux.

En mars 1941 nous trouvons :

Tension : 13-6 1/2. Volume des urines : 1.300 cc.

Albumine 0.

Ur. : 0,33.

PSP : 65 %.

Indice de Cottet : 2,5.

K : 0,074.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *bonne perméabilité rénale.*

OBSERVATION 5 : M. Pro..., 64 ans

soigné en 1938 pour syphilis ancienne

a reçu : en 1938.... 2 séries Rhodarsan

en 1939.... 1 série Rhodarsan

et 1 série Muthanol

en 1940.... 3 séries Stovarsol

Pas d'antécédents rénaux.

En mars 1941 nous trouvons :

Tension : 13-7. Volume des urines : 1.500 cc.

Albumine : 0.

Ur. : 0,25.

PSP : 64 %.

Indice de Cottet : 1,4.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *très bonne perméabilité rénale.*

OBSERVATION 6 : M. Fla..., 39 ans

soigné en 1936 pour syphilis ancienne

a reçu : en 1936.... 1 série Cyanure

et 1 série Cyanure Novar mixte

• en 1937.... 3 séries Cyanure

en 1938.... 2 séries Bivatol

en 1939.... 1 série Muthanol

1 série Sféol

et 1 série Quinby

en 1940.... 1 série Hepbi

et 1 série Quinby

en 1941.... 1 série Sféol

Pas d'antécédents rénaux.

En mars 1941 nous trouvons :

Tension : 11 1/2-7. Volume des urines : 1.400 cc.

Albumine : 0.

Ur. : 0,41.

PSP : 60 %.

Indice de Cottet : 2,7.

K : 0,090.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *perméabilité rénale médiocre.*

OBSERVATION 7 : M. Hug..., 26 ans

soigné en 1940 pour syphilis primaire

a reçu : en 1940... 1 traitement mixte Bivatol-Rho-
darsan

et 1 traitement mixte Muthanol-Rho-
darsan

en 1941... 1 traitement mixte Muthanol-Rho-
darsan

Pas d'antécédents rénaux.

En mars 1941 nous trouvons :

Tension : 13-8. Volume des urines : 2.850 cc.

Albumine : légères traces.

Ur. : 0,30.

PSP : 66 %.

Indice de Cottet : 1,8.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *bonne perméabilité rénale.*

OBSERVATION 8 : M^{me} Cor..., 64 ans

Syphilis ancienne dépistée en 1933

a reçu : en 1933.... 2 séries Rhodarsan

en 1934.... 2 séries Rhodarsan

et 1 série Bivatol

en 1935.... 2 séries Bivatol

en 1936.... 2 séries Bivatol

en 1938.... 2 séries BivatoI

en 1939.... 1 série BivatoI

Rien depuis 1939.

Pas d'antécédents rénaux.

En mars 1941 nous trouvons :

Tension 16 1/2-7. Volume des urines : 1.900 cc.

Albumine : faibles traces.

Ur. : 0,46.

PSP : 56 %.

Indice de Cottet : 2,3.

Sédiment : nombreuses cellules épithéliales, quelques cylindres hyalins.

CONCLUSION : *mauvaise perméabilité rénale.*

OBSERVATION 9 : M. Stä..., 31 ans

soigné en 1938 pour syphilis secondaire

a reçu : en 1938... 1 série mixte Rhodarsan-BivatoI

en 1939... 1 série mixte Rhodarsan-BivatoI

en 1940... 3 séries de BivatoI

Pas d'antécédents rénaux.

En mars 1941 nous trouvons :

Tension : 11-6. Volume des urines : 1.200 cc.

Albumine : 0.

Ur. : 0,39.

PSP : 65 %.

Indice de Cottet : 2,7.

K : 0,075.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *bonne perméabilité rénale.*

OBSERVATION 10 : M. Baè..., 40 ans

soigné en 1938 pour syphilis secondaire

a reçu : en 1938.. 3 séries mixtes Rhodarsan-Bivatol

en 1939.. 2 séries mixtes Rhodarsan-Bivatol

et 1 série Bivatol

en 1940.. 2 séries Bivatol

et 2 séries Muthanol

en 1941.. 1 série Bivatol en cours

Pas d'antécédents rénaux.

En mars 1941 nous trouvons :

Tension 12-8 1/2. Volume des urines : 2.700 cc.

Albumine : très faibles traces.

Ur. : 0,41.

PSP : 64 %.

Indice de Cottet : 1,4.

K : 0,079.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *médiocre perméabilité rénale.*

OBSERVATION 11 : M. Le B..., 32 ans

soigné en 1935 pour chancre syphilitique

a reçu : en 1935.. 2 séries mixtes Rhodarsan-Bivatol

en 1936.. 1 série Rhodarsan

et 2 séries Bivatol

en 1937.. 2 séries Bivatol

en 1938.... 1 série Bivatol. Rien depuis.

Pas d'antécédents rénaux.

En avril 1941, nous trouvons :

Tension : 15-10. Volume des urines : 1.000 cc.

Albumine : 0.

Ur. : 0,62.

PSP : 55 %.

Indice de Cottet : 3,6.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *mauvaise perméabilité rénale.*

OBSERVATION 12 : M. Sid..., 42 ans

soigné en 1931 pour chancre syphilitique

a reçu : en 1931.... 1 série Acétylarsan

en 1932.... 1 série Rhodarsan

en 1933.... 1 série Rhodarsan

en 1934.... 1 série BivatoI

en 1936.... 1 série Rhodarsan

et 1 série BivatoI

en 1937.... 2 séries mixtes Rhodarsan-
BivatoI

en 1938.... 2 séries mixtes Rhodarsan-
BivatoI

en 1939.... 1 série BivatoI

et 4 piqûres Rhodarsan

en 1940.... 1 série Rhodarsan

et 1 série BivatoI

A eu la scarlatine à l'âge de 16 ans sans néphrite
consécutive.

En avril 1941, nous trouvons :

Tension : 12 1/2-8. Volume des urines : 1.200 cc.

Albumine : 0.

Ur. : 0,52.

PSP : 54 %.

Indice de Cottet : 3,4.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *mauvaise perméabilité rénale.*

OBSERVATION 13 : M. Ger..., 49 ans

soigné en 1931 pour syphilis ancienne (aortite spécifique)

a reçu : en 1931.... 7 injections de Bismuth

et 1 série Novar

en 1932.... 4 séries de Cardyl

en 1933.... 1 série Cardyl

et 2 séries Bivatol

en 1934.... 3 séries Bivatol

en 1935.... 1 série Bivatol

et 1 série Cyanure

en 1936.... 1 série Cyanure

en 1937.... 1 série Cyanure

en 1938.... 1 série Cyanure

en 1939.... 2 séries Cyanure

en 1940.... 1 série Cyanure

en 1941.... 1 série Cyanure

Ce malade a présenté, en 1932, des traces d'albumine sans signes d'insuffisance rénale ; cette albuminurie, d'abord disparue, réapparaît en 1935.

En avril 1941, nous trouvons :

Tension 15 1/2-10. Volume des urines : 1.420 cc.

Albumine : 0,15 gr. par litre.

Ur. : 0,59.

PSP : 57 %.

Indice de Cottet : 3.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *mauvaise perméabilité rénale.*

OBSERVATION 14 : M. Rav..., 67 ans
soigné en 1935 pour syphilis ancienne.

De 1935 à 1937 le malade a reçu plusieurs séries
de cyanure et pris des pilules de protoiodure.

Ensuite il a reçu :

en 1938.... 2 séries de Cyanure

en 1939.... 3 séries de Cyanure

en 1940.... 2 séries de Cyanure

en 1941.... 1 série de Cyanure

Pas d'antécédents rénaux.

En avril 1941, nous trouvons :

Tension : 15-10. Volumes des urines : 1.200 cc.

Albumine : 0.

Ur. : 0,26.

PSP : 65 %.

Indice de Cottet : 1,4.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *très bonne perméabilité rénale.*

OBSERVATION 15 : M. Ber..., 59 ans
Syphilitique ancien. Accidents primaires en 1904 ;
Soigné par pilules jusqu'en 1919 ;
Soigné ensuite énergiquement dans le service de
M. le professeur Gougerot de 1919 à 1928 par Arque-
ritol, huile grise et Arsenic.

Déjà hypertendu en 1917. Hypertension permanente oscillant entre 23-13 et 20-10.

De 1928 à 1938 n'a suivi aucun traitement (sauf quelques suppositoires mercuriels). Depuis :

a reçu : en 1938.... 7 piqûres de Cyanure mal supportées

en 1939.... 2 séries Bivatoï

et 1 série Muthanol

en 1940.... 3 séries Muthanol

en 1941.... 3 piqûres de Cyanure mal supportées

et 1 série Bivatoï en cours

En septembre 1940, ce malade présentait une azotémie de 0,60 gr. sans albumine dans les urines.

En avril 1941, nous trouvons :

Tension : 24-14. Volume des urines : 1.550 cc.

Albumine : 0.

Ur. : 0,76.

PSP : 8 %.

Indice de Cottet : 3,8.

Sédiment : nombreux cristaux d'acide urique.

CONCLUSION : *très mauvaise perméabilité rénale.*

OBSERVATION 16 : M^{me} Le P..., 46 ans

soignée en 1935 pour gommes du voile du palais

a reçu : en 1935.... 4 séries d'Arsenic

en 1936.... 2 séries Cyanure

et 3 séries Muthiode

en 1937.... 1 série Cyanure

et 2 séries Bismuth

en 1938.... 1 série Cyanure
 et 2 séries Muthiode
en 1939.... 1 série Muthanol
en 1940.... 1 série Stovarsol
 et 2 séries Muthanol

La malade a présenté un érythème toxique en 1935 et plusieurs stomatites bismuthiques (en 1936, 1937, 1939 et 1940).

Pas d'antécédents rénaux.

En avril 1941, nous trouvons :

Tension : 16-9. Volume des urines : 1.000 cc.

Albumine : légères traces.

Ur. : 0,29.

PSP : 66 %.

Indice de Cottet : 1,8.

Sédiment : nombreuses cellules épithéliales.

CONCLUSION : *bonne perméabilité rénale.*

OBSERVATION 17 : M^{lle} Pos..., 30 ans

soignée dès 1930 pour accidents primaires

a reçu de 1930 à 1936 : 5 ou 6 séries de Novar et plusieurs séries de Quinby

a reçu ensuite : en 1936.... 1 série Quinby

 en 1937.... 3 séries Quinby

 en 1938.... 3 séries Quinby

 en 1939.... 1 série Quinby

 en 1940.... 1 série Quinby

 et 1 série Cardyl

 en 1941.... 1 série Cardyl en cours

Pas d'antécédents rénaux.

En avril 1941, nous trouvons :

Tension : 11-8. Volume des urines : 1.100 cc.

Albumine : 0.

Ur. : 0,48.

PSP : 59 %.

Indice de Cottet : 3,8.

K : 0,105.

Sédiment : très nombreuses cellules épithéliales.

CONCLUSION : *mauvaise perméabilité rénale.*

OBSERVATION 18 : M^{lle} Bou..., 32 ans
soignée en 1933 pour accidents secondaires
a reçu : en 1933.... 3 séries Acétylarsan

et 2 séries Muñhanol

en 1934.... 4 séries Muthanol

en 1936.... 1 série Acétylarsan

en 1940.... 1 série Rhodarsan

et 1 série Cardyl

en 1941.... 1 série Cardyl

Pas d'antécédents rénaux.

En avril 1941, nous trouvons :

Tension : 10-7. Volume des urines : 1.200 cc.

Albumine : faibles traces.

Ur. : 0,27.

PSP : 55 %.

Indice de Cottet : 1,9.

K : 0,115.

Sédiment : nombreux leucocytes, quelques cylindres épithéliaux.

CONCLUSION : *mauvaise perméabilité rénale.*

Indice de Cottet : 4.

K : 0,086.

Sédiment : assez nombreux leucocytes, très nombreuses cellules épithéliales, quelques cylindres hyalins.

CONCLUSION : *perméabilité rénale médiocre.*

OBSERVATION 20 : M^{lle} Aug..., 34 ans

soignée en 1936 pour syphilis ancienne

a reçu : en 1936.... 1 série Rhodarsan

en 1937.... 1 série Rhodarsan

en 1938.... 1 série Rhodarsan

en 1939.... 1 série Cardyl

et 1 série Rhodarsan

en 1940.... 2 séries Rhodarsan

en 1941.... 1 série Cardyl

Pas d'antécédents rénaux.

En avril 1941, nous trouvons :

Tension : 11 1/2-8. Volume des urines : 2.100 cc.

Albumine : 0.

Ur. : 0,35.

PSP : 69 %.

Indice de Cottet : 0,9.

Sédiment : nombreux cristaux d'acide urique, quelques cellules épithéliales, quelques leucocytes.

CONCLUSION : *bonne perméabilité rénale.*

OBSERVATION 21 : M^{lle} Leg..., 20 ans

Soignée depuis 1932 pour syphilis héréditaire (kératite interstitielle et ostéite des os propres du nez).

Soignée de 1932 à 1935 par plusieurs séries d'huile grise et de Bivatol,

a reçu ensuite : en 1935.... 2 séries Sulfarsénol
 en 1936.... 2 séries Bivatol
 en 1937.... 2 séries Sulfarsénol
 et 1 série Bivatol
 en 1938.... 1 série Sulfarsénol
 en 1939.... 2 séries Sféol
 en 1940.... 1 série Muthanol
 en 1941.... 1 série Muthanol en
 cours.

Pas d'antécédents rénaux.

En avril 1941, nous trouvons :

Tension : 13-7. Volume des urines. : 600 cc.

Albumine : 0.

Ur. : 0,48.

PSP : 59 %.

Indice de Cottet : 8,5.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *mauvaise perméabilité rénale.*

OBSERVATION 22 : M. Bor..., 62 ans

soigné en août 1939 pour leucoplasies jugales et labiales

a reçu : en 1939.... 4 piqûres de Cyanure
 et 1 série Rhodarsan

en 1940.... 1 série Rhodarsan

et 2 séries Muthanol

en 1941.... 1 série Muthanol en cours

Pas d'antécédents rénaux.

En avril 1941, nous trouvons :

Tension : 14-8. Volume des urines : 1.200 cc.

Albumine : faibles traces.

Ur. : 0,35.

PSP : 59 %.

Indice de Cottet : 4,6.

K : 0,090.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *perméabilité rénale médiocre.*

OBSERVATION 23 : M. Bra..., 49 ans

soigné en 1935 pour tabès

a reçu : en 1935.... 2 séries Novar

en 1936.... 1 série Stovarsol

2 séries Rhodarsan

et 1 série Bivatol

en 1937.... 3 séries Bivatol

en 1938.... 1 série Bivatol

et 1 série Stovarsol

en 1939.... 1 série Bivatol

en 1940.... 1 série Bivatol

en 1941.... 1 série Bivatol

Pas d'antécédents rénaux.

En avril 1941, nous trouvons :

Tension : 14-8 1/2. Volume des urines : 2.400 cc.

Albumine : 0 gr. 10.

Ur. : 0,49.

PSP : 49 %.

Indice de Cottet : 3,5.

Sédiment : très nombreuses cellules épithéliales.

CONCLUSION : *mauvaise perméabilité rénale.*

OBSERVATION 24 : M. Rol..., 20 ans

soigné en 1940 (juin) pour chancre syphilitique
a reçu : en 1940.... 1 série mixte Rhodarsan-Biva-
tol

et 2 séries Muthanol

en 1941.... 1 série Muthanol

Pas d'antécédents rénaux.

En avril 1941, nous trouvons :

Tension : 12 1/2-6. Volume des urines : 1.440 cc.

Albumine : 0.

Ur. : 0,40.

PSP : 64 %.

Indice de Cottet : 1,6.

K : 0,075.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *bonne perméabilité rénale (taux for-
tuit d'urée).*

OBSERVATION 25 : M. Fal..., 33 ans

Soigné régulièrement à Paris dans le service du
docteur Tzanck, de 1930 à 1939, par arsenic, bismuth
et mercure,

a reçu : en 1939.... 1 série Novar
 et 1 série Bivatol
 en 1940.... 1 série Sféol
 et 1 série Muthanol
 en 1941.... 1 série Arqueritol

Scarlatine à l'âge de 12 ans, sans néphrite consécutive.

En avril 1941, nous trouvons :

Tension : 11 1/2-6 1/2. Volume des urines : 1,130 cc

Albumine : faibles traces.

Ur. : 0,52.

PSP : 57 %.

Indice de Cottet : 3,3.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *mauvaise perméabilité rénale.*

OBSERVATION 26 : Mme Ret..., 37 ans

Soignée en 1937 pour syphilis ancienne dont le début remonterait à 10 ans et qui aurait été d'abord soignée irrégulièrement en Espagne,

a reçu : en 1937.... 2 séries Bivatol
 en 1938.... 2 séries Bivatol
 en 1939.... 1 série Sféol
 en 1940.... 1 série Sféol
 et 1 série Muthanol
 en 1941.... 1 série Sféol

Pas d'antécédents rénaux.

En avril 1941, nous trouvons :

Tension : 14 1/2-8. Volume des urines : 1.000 cc.

Albumine : 0.

Ur. : 0,51.

PSP : 57 %.

Indice de Cottet : 3,1.

Sédiment normal.

CONCLUSION : *mauvaise perméabilité rénale.*

OBSERVATION 27 : M. Sej..., 26 ans

soigné en 1936 pour accidents primaires

a reçu : en 1936.. 1 série mixte Novar-Campho Bi

en 1937.. 1 série cyanure

2 séries Campho Bi

et 1 série Sféol

en 1938.. 2 séries Bivatol

et 1 série Rhodarsan

en 1939.. 1 série Rhodarsan

2 séries Sféol

et 1 série Muthanol

rien en 1940

en 1941.. 1 série Muthanol

Pas d'antécédents rénaux.

En avril 1941, nous trouvons :

Tension : 12-7. Volume des urines : 1.550 cc.

Albumine : 0.

Ur. : 0,57.

PSP : 63 %.

Indice de Cottet : 2,8.

K : 0,085.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *Perméabilité rénale médiocre.*

OBSERVATION 28 : M. Gui..., 29 ans
soigné en 1936 pour accidents primaires
a reçu : en 1936.. 2 séries mixtes Rhodarsan-Biva-
tol

et 1 série Quinby
en 1937.. 1 série Quinby
1 série Bivatol

et 1 série Rhodarsan
en 1938.. 2 séries Bivatol
en 1939.. 1 série Bivatol

rien en 1940

en 1941.. 1 série Sféol (en cours)

Pas d'antécédents rénaux.

En avril 1941, nous trouvons :

Tension : 12-7. Volume des urines : 1.410 cc.

Albumine : 0.

Ur. : 0,47.

PSP : 58 %.

Indice de Cottet : 3,3.

K : 0,095.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *Mauvaise perméabilité rénale.*

OBSERVATION 29 : M. Mar..., 28 ans
soigné en 1933 pour syphilis secondaire
a reçu : en 1933.... 1 série Rhodarsan
en 1934.... 5 séries Rhodarsan
et 1 série Muthanol
en 1935.... 3 séries Novar
et 1 série Muthanol

en 1936.... 1 série Novar
 et 1 série Bivatol
en 1937.... 2 séries Bivatol
en 1938.... 1 série Bivatol
en 1939.... 1 série Bivatol
en 1940.... 1 série Muthanol

Pas d'antécédents rénaux.

En avril 1941, nous trouvons :

Tension : 11 1/2-7 1/2. Volume des urines: 2.950 cc.

Albumine : 0.

Ur. : 0,64.

PSP : 45 %.

Indice de Cottet : 9,3.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *Très mauvaise perméabilité rénale.*

OBSERVATION 30 : M. Gar..., 21 ans

soigné en 1939 pour chancre syphilitique

a reçu : en 1939.... 4 séries de Novar

 et 1 série cyanure

en 1940.... 2 séries Bivatol

en 1941.... 1 série Bivatol

Pas d'antécédents rénaux.

En avril 1941, nous trouvons :

Tension : 14-9. Volume des urines : 1.700 cc.

Albumine : 0 gr. 05.

Ur. : 0,28.

PSP : 67 %.

Indice de Cottet : 1,3.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *Très bonne perméabilité rénale.*

OBSERVATION 31 : M. Fonc..., 48 ans

Syphilis secondaire en 1916 : traité seulement pendant 6 mois.

Revu en 1939 :

a reçu : en 1939.... 1 série Hepbi
 en 1940.... 1 série Hepbi
 et 2 séries Muthanol
 en 1941.... 1 série Muthanol

Pas d'antécédents rénaux.

En avril 1941, nous trouvons :

Tension : 14 1/2-8. Volume des urines : 1.300 cc.

Albumine : 0.

Ur. : 0,29.

PSP : 67 %.

Indice de Cottet : 2,1.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *Bonne perméabilité rénale.*

OBSERVATION 32 : M. Bou..., 44 ans

Syphilitique ancien, traité en 1935 pour début de P. G. ;

a reçu : en 1935.... 1 série Stovarsol
 en 1936.... 1 série Stovarsol
 en 1937.... 2 séries Stovarsol
 en 1939.... 2 séries Muthanol
 en 1940.... 1 série Stovarsol
 1 série Muthanol
 1 série Sféol
 en 1941.... 1 série Bivatol en cours

Pas d'antécédents rénaux.

En avril 1941, nous trouvons :

Tension : 13-7. Volume des urines : 1.000 cc.

Albumine : 0 gr. 10.

Ur. : 0 gr. 40.

PSP : 58 %.

Indice de Cottet : 2,6.

Sédiment : nombreux leucocytes.

CONCLUSION : *Mauvaise perméabilité rénale.*

OBSERVATION 33 : Mlle Luc..., 30 ans

soignée en 1940 pour syphilis secondaire

a reçu : en 1940.... 1 série Novar

2 séries Cardyl

et 1 série Muthanol

en 1941.... 1 série cyanure

La malade a contracté la scarlatine en 1938 et a présenté par la suite de l'albumine dans ses urines.

Elle a présenté une érythrodermie en 1940, après la série de Novar, et, la même année, une forte albuminurie après la deuxième série de Cardyl.

En avril 1941, nous trouvons :

Tension : 14-9. Volume des urines : 2.000 cc.

Albumine : très faibles traces.

Ur. : 0,32.

PSP : 68 %.

Indice de Cottet : 1,1.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *Très bonne perméabilité rénale.*

OBSERVATION 34 : M^{me} All..., 35 ans
soignée en 1937 pour syphilis primaire
a reçu : en 1937.... 2 séries Rhodarsan
 en 1938.... 1 série Cyanure
 et 2 séries Bivatol
 en 1939.... 1 série Bivatol
 1 série Cardyl
 et 1 série Sféol
 en 1940.... 1 série Néocardyl
 et 1 série Muthanol
 en 1941.... 1 série Muthanol

La malade se plaint de fourmillements fréquents dans les membres.

L'urée sanguine était, en octobre 1939, de 0 gr. 47.

En avril 1941, nous avons trouvé :

Tension 10 1/2-7. Volume des urines : 900 cc.

Albumine : 0.

Ur. : 0,51.

PSP : 62 %.

Indice de Cottet : 3,7.

K : 0,080.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *Perméabilité rénale médiocre.*

OBSERVATION 35 : M. Bog..., 54 ans

Syphilis secondaire en 1905 ; soigné par pilules et piqûres jusqu'en 1914 ; revu en 1938 ;

a reçu depuis : en 1938.... 1 série Bivatol
 en 1939.... 2 séries Bivatol
 en 1940.... 1 série Muthanol

Pas d'antécédents rénaux.

En avril 1941, nous trouvons :

Tension : 14 1/2-8 1/2. Volume des urines : 2.000 cc.

Albumine : faibles traces.

Ur. : 0,67.

PSP : 56 %.

Indice de Cottet : 2,7.

Sédiment : nombreux leucocytes.

CONCLUSION : *Mauvaise perméabilité rénale.*

OBSERVATION 36 : M. Tes..., 56 ans

syphilitique ancien

a reçu : pendant 3 ans un traitement irrégulier par l'arsenic ;

a reçu

ensuite : en 1930.... 1 série acétylarsan

et 2 séries Quinby

en 1931.... 1 série Arsaminol

en 1932.... 1 série Arsaminol

et 1 série Arqueritol

en 1933.... 1 série Arqueritol

en 1936.... 1 série Bivatol

en 1937.... 1 série Bivatol

et 1 série Acétylarsan

en 1938.... 1 série Acétylarsan

et 1 série Cyanure

en 1939.... 1 série Cyanure

et 1 série Sulfarsenol

Pas d'antécédents rénaux ; a présenté une stomatite mercurielle en 1938.

En avril 1941, nous trouvons :

Tension : 13-9. Volume des urines : 1.750 cc..

Albumine : faibles traces.

Ur. : 0,54.

PSP : 58 %.

Indice de Cottet : 4,9.

Sédiment : nombreuses cellules épithéliales.

CONCLUSION : *Mauvaise perméabilité rénale.*

OBSERVATION 37 : M. Goi..., 63 ans

soigné en 1936 pour syphilis tertiaire

a reçu : en 1936.... 3 séries Quinby

en 1937.... 2 séries Bivatol

et 1 série Rhodarsan

en 1938.... 3 séries Bivatol

en 1939.... 1-série Bivatol

et 1 série Muthanol

en 1940.... 1 série Bivatol

et 1 série Muthanol

en 1941.... 1 série Muthanol en cours

Pas d'antécédents rénaux.

En avril 1941, nous trouvons :

Tension 15 1/2-7. Volume des urines : 900 cc.

Albumine : 0 gr. 20.

Ur. : 0,73.

PSP : 45 %.

Indice de Cottet : 5.

Sédiment : cylindres hyalins.

CONCLUSION : *Très mauvaise perméabilité rénale.*

OBSERVATION 38 : Mme Ves..., 31 ans
soignée en 1938 pour accidents primaires
a reçu : en 1938.... 2 séries Rhodarsan
 en 1939.... 2 séries Sulfar
 et 1 série Cardyl
 en 1940.... 2 séries Cardyl
 en 1941.... 1 série Sulfar

Pas d'antécédents rénaux.

En avril 1941, nous trouvons :

Tension : 13-8. Volume des urines : 1.200 cc.

Albumine : 0.

Ur. : 0,40.

PSP : 60 %.

Indice de Côtet : 1,8.

K : 0,078.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *Bonne perméabilité rénale* (taux
« fortuit » d'urée).

OBSERVATION 39 : Mme Bos..., 33 ans
soignée en 1938 pour syphilis secondaire
a reçu : en 1938.... 1 série Biyatol
 en 1939.... 3 séries Rhodarsan
 et 1 série Muthanol
 en 1940.... 2 séries Muthanol
 et 1 série Cardyl
 en 1941.... 1 série Muthanol

Pas d'antécédents rénaux. La malade a présenté
une forte stomatite bismuthique en 1938 et une autre
en 1940.

En avril 1941, nous trouvons :

Tension : 10 1/2-6 1/2. Volume des urines :
1.450 cc.

Albumine : faibles traces.

Ur. : 0,42.

PSP : 60 %.

Indice de Cottet : 3,5.

K : 0,080.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *Perméabilité rénale médiocre.*

OBSERVATION 40 : Mme Sor..., 46 ans

syphilitique ancienne

a reçu : en 1935.... 1 série Rhodarsan

et 2 séries Bivatol

en 1936.... 2 séries Rhodarsan

en 1937.... 2 séries Bivatol

en 1938.... 2 séries Bivatol

en 1941.... 1 série Bivatol

Pas d'antécédents rénaux.

En avril 1941, nous trouvons :

Tension : 16-10. Volume des urines : 1.450 cc.

Albumine : 0.

Ur. : 0,39.

PSP : 60 %.

Indice de Cottet : **2,3.**

K : 0,087.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *Perméabilité rénale médiocre.*

OBSERVATION 41 : Mme Val..., 35 ans

Fille soumise traitée régulièrement depuis 1928
par arsenic, bismuth et mercure.

Pas d'antécédents rénaux.

En mai 1941, nous trouvons :

Tension : 10 1/2-7. Volume des urines : 1.800 cc.

Albumine très faibles traces.

Ur. : 0,68.

PSP : 52 %.

Indice de Cottet : 4,3.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *Mauvaise perméabilité rénale.*

OBSERVATION 42 : M. Viol..., 41 ans

Chancre syphilitique en 1924 ;

a reçu : 3 séries de Novar, de 1924 à 1929. Depuis :

a reçu : en 1929.... 3 séries de Novar

en 1930.... 1 série de Novar

et 2 séries de Quinby

en 1931.... 1 série de Quinby

et 2 séries de Cardyl

en 1932.... 1 série de Cardyl

et 1 série de Bivatol

en 1933.... 1 série de Cardyl

en 1934.... 1 série de Bivatol

en 1935.... 2 séries de Cardyl

en 1936.... 1^{re} série de Bivatol

en 1938.... 2 séries de Cardyl

en 1939.... 1 série de Bivatol

en 1940.... 2 séries de Bivatol

Pas d'antécédents rénaux.

En mai 1941, nous trouvons :

Tension : 13-8. Volume des urines : 1.600 cc.

Albumine : très faibles traces.

Ur. : 0,37.

PSP : 68 %.

Indice de Cottet : 2,3.

K : 0,083.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *Perméabilité rénale légèrement altérée.*

OBSERVATION 43 : Mlle Cor..., 20 ans
soignée en 1938 pour syphilis primaire
a reçu : en 1938.... 1 série Rhodarsan

1 série Cardyl

et 1 série Bivatol

en 1939.... 1 série Sféol

et 2 séries Muthanol

en 1940.... 2 séries Bivatol

et 1 série Hectine

en 1941.... 1 série Hepbi

Angines fréquentes ; stomatite bismuthique en 1940.

En mai 1941, nous trouvons :

Tension : 13 1/2-8. Volume des urines : 1.370 cc.

Albumine : très faibles traces.

Ur. : 0,35.

PSP : 66 %.

Indice de Cottet : 1,7.

CONCLUSION : *Bonne perméabilité rénale.*

OBSERVATION 44 : M. Rot..., 25 ans
soigné en 1940 pour chancre syphilitique
a reçu : en 1940.... 3 séries Cyanure
 1 série Novar
 et 1 série Bivatol
en 1941.... 1 série mixte Rhodarsan - Mu-
 thanol

Pas d'antécédents rénaux.

En mai 1941, nous trouvons :

Tension : 12-7. Volume des urines : 1.700 cc.

Albumine : 0.

Ur. : 0,32.

PSP : 63 %.

Indice de Cottet : 2.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *Bonne perméabilité rénale.*

OBSERVATION 45 : Mme Ber..., 36 ans
soignée en 1933 pour syphilis secondaire
a reçu : en 1933.... 2 séries Rhodarsan
 en 1934.... 1 série Rhodarsan
 et 2 séries Quinby
 en 1935.... 1 série Quinby
 en 1936.... 2 séries Bivatol
 en 1937.... 1 série Rhodarsan
 et 1 série Bivatol

Non soignée depuis.

Pas d'antécédents rénaux. Pas d'albuminurie au
cours du traitement.

En mai 1941, nous trouvons :

Tension : 15-8. Volume des urines : 1.000 cc.

Albumine : 0.

Ur. : 0,34.

PSP : 62 %.

Indice de Cottet : 2,7.

K : 0,085.

CONCLUSION : *Perméabilité rénale légèrement altérée.*

OBSERVATION 46 : M. Oge..., 50 ans

Syphilis ancienne ; chancre en 1915 non traité ;
a reçu : en 1936.... 1 série Cyanure

et 1 série Rhodarsan

en 1937.... 3 séries Rhodarsan

et 1 série Bivatol

en 1938.... 3 séries Rhodarsan

en 1939.... 3 séries Bivatol

en 1940.... 2 séries Muthanol

en 1941.... 1 série Muthanol

Pas d'antécédents rénaux.

En mai 1941, nous trouvons :

Tension : 13 1/2-7 1/2. Volume des urines :
1.600 cc.

Albumine : 0.

Ur. : 0,56.

PSP : 58 %.

Indice de Cottet : 3,4.

Sédiment : normal.

CONCLUSION : *Mauvaise perméabilité rénale.*

DISCUSSION ET INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

I. - La simple lecture de ces observations montre la fréquence anormale des mauvaises perméabilités rénales chez les malades subissant un traitement antisyphilitique.

Sans vouloir attribuer aux statistiques une valeur exagérée, il nous a paru intéressant de calculer, pour ces 46 malades, les valeurs moyennnes de l'azotémie, de la PSP et de l'indice de Cottet.

Les voici :

		<u>Chiffres normaux</u>
Azotémie moyenne	0,43	0,25 à 0,35
Elimination moyenne de la PSP.	58 %	60 à 70 %
Moyenne des indices de Cottet..	2,9	1 à 2,1

L'altération de la fonction rénale, quoique discrète, est évidente.

II. - D'autre part, tous nos sujets n'ont pas été traités aussi longuement les uns que les autres ; nous avons en effet volontairement admis un certain nom-

bre de malades n'ayant subi qu'un court traitement, dans le but d'avoir un terme de comparaison.

Après quelques tâtonnements, il nous a paru particulièrement intéressant de diviser tous nos sujets en deux lots :

— l'un comprenant les malades traités depuis moins de 4 ans,

— et l'autre comprenant ceux traités depuis plus de 4 ans.

Le *premier lot* est constitué par 11 malades :

Obs. n^{os} 4, 5, 7, 9, 22, 24, 30, 31, 33, 43, 44.

Le *second lot* est constitué par les 35 autres malades.

Or, parmi les 11 malades du premier lot, nous trouvons :

3 très bonnes perméabilités rénales,

7 bonnes perméabilités rénales,

1 médiocre perméabilité rénale.

Le cas médiocre correspond d'ailleurs au sujet le plus âgé du lot : 62 ans.

Le pourcentage de fonctions rénales normales est donc de plus de 90 % chez ces 11 sujets.

Au contraire, parmi les 35 malades du second lot, nous trouvons :

1 très bonne perméabilité rénale,

4 bonnes perméabilités rénales,

2 perméabilités rénales légères altérées,

7 médiocres perméabilités rénales,

18 mauvaises perméabilités rénales,

3 très mauvaises perméabilités rénales.

Le pourcentage de fonctions rénales normales n'est donc, dans ce lot, que de 14 %.

D'autre part, en calculant comme plus haut les chiffres moyens des différentes épreuves, nous trouvons les résultats suivants :

Pour le premier lot :

Urée moyenne	0,32
PSP moyenne	64 %
Cottet moyen	2

Pour le deuxième lot :

Urée moyenne	0,48
PSP moyenne	56 %
Cottet moyen	3,3

Au sujet de l'indice de Cottet du premier lot, il est à remarquer que sa valeur semble élevée (2,1 étant le chiffre-limite toléré) par rapport aux deux autres tests qui, eux, sont normaux.

Ce résultat nous confirme dans l'idée que beaucoup de malades ne savent pas recueillir la totalité de leurs urines de 24 heures, ce qui a pour résultat d'augmenter le chiffre de cet indice.

Cette réserve faite, la différence est très nette entre nos deux catégories de sujets :

— Ceux qui ont subi moins de 4 ans de traitement ont, dans la grande majorité, des reins sensiblement normaux.

— Ceux, au contraire, qui sont traités depuis plus de 4 ans ont incontestablement, dans l'ensemble, un fonctionnement rénal altéré.

Il ne s'agit pas d'accidents aigus, mais seulement de troubles de la perméabilité rénale avec augmentation très sensible du taux de l'urée sanguine, augmentations de la constante d'Ambard et de l'indice de Cottet, diminution du taux d'élimination de la PSP; on a donc affaire à un tableau de néphrite azotémique discrète.

Dans la plupart des cas (21 sur 35), l'urine ne contient pas d'albumine, et lorsqu'elle en contient, ce n'est qu'en faible quantité ou à l'état de traces.

Cette présence d'albumine ne coïncide d'ailleurs nullement avec une fonction rénale particulièrement mauvaise; bien plus, chez 4 sujets du premier lot, nous trouvons également de l'albuminurie.

La cylindrurie est rare: un cas de cylindres épithéliaux, deux cas de cylindres hyalins, le tout chez les sujets du second lot.

Cette cylindrurie, par contre, semble bien coïncider avec une perméabilité rénale très diminuée.

On remarquera enfin la fréquence assez grande des polyuries.

III. - Peut-on imputer à un médicament plutôt qu'à un autre cette atteinte de la fonction rénale? Il ne nous semble pas permis d'émettre ici des conclusions absolument certaines: il faudrait évidemment, pour cela, étudier des malades n'ayant jamais

été traités qu'avec un seul médicament : arsenic, bismuth ou mercure.

Il nous paraît cependant possible de tirer de nos expériences de fortes présomptions.

En effet :

a) Le sujet n° 14, qui a derrière lui 6 années de traitement, n'a jamais reçu que du cyanure, à l'exclusion de tout autre médicament antisyphilitique ; or, malgré ses 67 ans, il possède la meilleure perméabilité rénale rencontrée chez nos 46 sujets !

Il est regrettable que nous n'ayons pas d'autres cas de sujets traités uniquement au mercure ; on peut cependant penser que malgré sa renommée, le cyanure de mercure, aux doses thérapeutiques, respecte le rein, qualité qui malheureusement ne suffit pas à racheter sa médiocre activité antisyphilitique.

b) D'autre part, le sujet n° 20, qui a subi 5 ans de traitement avec beaucoup d'arsenic et très peu de Bismuth, a une bonne fonction rénale ; au contraire, le sujet n° 37 qui, en 6 ans, a eu 13 séries de Bismuth et une seule d'arsenic, a une très mauvaise fonction rénale.

Cette opposition entre le n° 20 et le n° 37, sans permettre de généraliser, laisse cependant soupçonner le Bismuth d'être le plus nocif pour le rein.

c) De même, les sujets 38 et 39 ont tous les deux quatre ans de traitement ; le n° 38 a reçu 5 séries

d'arsenic et 3 de Bismuth ; sa fonction rénale est bonne, alors que le n° 39, qui a reçu 3 séries d'arsenic et 5 de Bismuth, n'a qu'une fonction médiocre.

Il nous semble donc bien que c'est au Bismuth surtout qu'est imputable l'atteinte rénale chez les syphilitiques soumis à un long traitement.

Nous espérons d'ailleurs, dans des expériences ultérieures, serrer le problème de plus près.

L'âge des sujets semble sans importance, les jeunes paraissent aussi sensibles que les vieux à cette action sur le rein des médicaments antisypilitiques et particulièrement du Bismuth.

Cette diminution de la perméabilité rénale ne se rencontre-t-elle qu'au moment des séries de piqûres ? En d'autres termes, y a-t-il amélioration après cessation du traitement ou pendant les périodes de repos ? Nous ne le pensons pas ; en effet, le n° 2, qui n'a pas été traité depuis près d'un an, conserve cependant une perméabilité rénale très diminuée.

Remarquons d'ailleurs qu'il a reçu beaucoup de Bismuth pendant ses 13 années de traitement et qu'en 1936, après plusieurs séries d'Arsenic, son urée sanguine n'était qu'à 0,31 ; depuis, il n'a reçu que du Bismuth et son urée est actuellement à 0 gr. 58.

De même, le sujet n° 29, non traité depuis un an, n'en conserve pas moins une azotémie à 0,64 et une PSP à 45 %.

Le n° 8 également, qui ne s'est pas soigné depuis 1939, mais qui, en six ans de traitement, a reçu beau-

coup de Bismuth, n'a qu'une fonction rénale insuffisante.

Et mieux encore, le n° 11, qui est arrêté depuis 1938 et qui a presque uniquement été soigné au Bismuth, a sa fonction rénale sérieusement altérée (azotémie : 0,62 ; PSP : 55 %, etc.).

Il nous semble donc qu'il ne s'agit pas, dans tous ces cas, de simples troubles passagers, mais bien de néphrite azotémique acquise au cours du traitement.

On peut évidemment objecter que nous ne connaissions pas l'état antérieur des reins de nos sujets ; mais il serait bien étonnant que sur 46 malades pris au hasard, on trouve avec une telle fréquence des atteintes du fonctionnement rénal.

On peut également objecter que cette atteinte rénale n'est peut-être pas uniquement imputable au traitement et que le tréponème y est peut-être aussi pour quelque chose. Cela est fort possible, car mis à part les néphrites de la période secondaire qui ne peuvent guère passer inaperçues, la syphilis provoque des scléroses rénales aboutissant à la néphrite chronique. Il n'en est pas moins certain que cette atteinte rénale n'apparaît qu'après 4 ans de traitement et semble en rapport avec l'emploi du Bismuth.

Il ressort également de nos observations que cette atteinte de la perméabilité rénale ne se traduit pas par des signes cliniques très nets. Nous n'avons jamais noté d'œdème ; les malades semblent cependant accuser fréquemment des douleurs lombaires, des maux de tête et une certaine fatigabilité sans que

le rapport soit bien net avec leur discrète néphrite.

Cette atteinte rénale n'est d'ailleurs, certes, par fatale : c'est ainsi qu'on remarquera que le sujet 42, quoiqu'ayant reçu en 11 ans 18 séries de Bismuth et 4 d'Arsenic n'a qu'une fonction rénale très légèrement altérée.

Et que le sujet n° 16 qui, en 6 ans, a reçu 12 séries de Bismuth, 5 d'arsenic et 4 de mercure, conserve une fonction normale.

Il semble bien, cependant, que ce soient là des exceptions.

Tout ceci peut paraître en contradiction avec les intéressantes expériences déjà citées de MM. Rathery et Richard, mais rappelons que dans ces expériences, les épreuves pratiquées sur chaque malade ne furent séparées que par un traitement au Bismuth de quelques mois seulement ; il faut cependant remarquer que pour plusieurs de ces malades, une augmentation de l'azotémie après le traitement fut à noter.

Les résultats de nos expériences nous semblent, par contre, concorder avec ceux de MM. Pasteur-Vallery-Radot, Derot et Mlle Gauthier-Villars qui, comme nous l'avons dit, montrèrent qu'on pouvait à volonté et dans tous les cas, provoquer chez les lapins une néphrite chronique avec azotémie progressive, à l'aide d'injections répétées de sels de Bismuth.

Bien entendu, nous n'entendons pas tirer de conclusions définitives d'expériences qui demandent à être multipliées et étendues.

CONCLUSIONS

I. - Il semble à peu près certain qu'un traitement antisypilitique plurimédicamenteux prolongé provoque, dans la grande majorité des cas, une atteinte de la fonction rénale, atteinte caractérisée par une azotémie d'alarme généralement voisine de 0 gr. 50, une diminution de l'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine, une élévation de la constante d'Ambard et de l'indice de Cottet.

Cette atteinte, généralement discrète et non accompagnée de signes cliniques, est sans doute imputable à une certaine sclérose rénale ; les troubles, en effet, persistent au cours des périodes de repos, même prolongées.

En d'autres termes, il semble s'agir de véritable néphrite chronique azotémique, sans manifestations cliniques appréciables, acquise au cours du traitement.

II. - Des trois grands médicaments antisypilitiques, le Bismuth est celui qui paraît produire le plus sûrement cette diminution de la perméabilité rénale, tandis que le Mercure, tout au moins sous la forme de

cyanure, semble peu à craindre. L'Arsenic nous paraît le moins nocif des trois médicaments ; son emploi n'aboutit que rarement à la néphrite chronique ; il serait plutôt un facteur de néphrite aiguë congestive.

III. - L'atteinte rénale n'apparaît pas dans les premières années ; elle ne semble guère à craindre qu'à partir de la quatrième année d'un traitement régulier.

IV. - La recherche de l'albumine, de même que celle des cylindres dans l'urine, sont des tests insuffisants pour la surveillance de l'état rénal d'un malade en traitement.

Seules, des épreuves de perméabilité rénale et avant tout un dosage d'urée sanguine, permettent de se faire une juste idée de cet état.

Il nous semble donc bien que la recherche fréquente de l'azotémie à partir de la quatrième année du traitement antisyphilitique soit à recommander.

V. - Quant aux conclusions thérapeutiques pouvant découler de ce qui précède, il appartient au médecin d'établir, dans chaque cas particulier, la balance entre l'urgente nécessité du traitement antisyphilitique et son danger pour le rein, c'est-à-dire entre le bénéfice à espérer et le risque à courir.

Ce dilemme ne peut être résolu qu'en fonction de chaque cas ; chaque malade pose un problème différent qu'il appartient à son médecin de résoudre. Il semble cependant qu'après 4 années de traitement, il

faille se méfier du Bismuth, surtout si le sujet présente déjà une certaine fragilité rénale et si le taux de son urée sanguine tend à s'élever.

En résumé :

Les traitements antisypilitiques mixtes prolongés tels qu'ils sont effectués ne sont pas sans danger pour les reins.

Une néphrite chronique discrète en est presque toujours la rançon.

Il convient cependant de noter que les néphrites graves semblent rares — et que la tolérance du rein pour ces médicaments est assez longue.

Le traitement d'attaque paraît donc — en général — sans danger.

C'est au cours du traitement d'entretien que l'attention du médecin doit être particulièrement attirée sur le rein dont l'adultération par les traitements prolongés ne peut se discuter.

VU : *Le Doyen,*

A. BAUDOUIN.

VU : *Le Président de Thèse,*

GOUGEROT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

*Le Doyen de la Faculté des Sciences,
chargé des fonctions de Recteur
de l'Académie de Paris,*

MAURAIN.

BIBLIOGRAPHIE

- AUBERTIN et DESTOUCHES. — Un cas mortel d'intoxication bismuthique par stomatite néphrite azotémique aiguë. (*Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 11 février 1927.)
- AUREL AVRAMOVICI. — Le rein dans la syphilis. La double influence de la maladie et du traitement antiluétique. (*Journ. d'urologie*, juillet 1928.)
- BARBIER. — Mercure, arsenic, bismuth dans le traitement actuel de la syphilis chez l'adulte. (*Thèse de Paris*, 1928.)
- BAUDRY. — Accidents observés au cours de l'emploi des divers médicaments antisiphilitiques. (*Thèse de Paris*, 1928.)
- BLUM (P.). — Intoxication bismuthique et albuminurie. (*Paris Médical*, 29 juin 1922.)
- BLUM (L.) et SCHWAB (H.). — L'action diurétique des composés mercuriels. (*Presse Médicale*, 16 décembre 1922.)
- BORY (L.). — Néphrites bismuthiques. (*Paris Médical*, 7 mars 1931.)
- COTTET (Jules). — Le rapport uréique hémato-urinaire. (*Presse Médicale*, 22 mars 1932.)
- DALCHÉ et VILLEJEAN. — Recherches expérimentales sur la toxicité du bismuth. (*Archives générales de Médecine*, Paris, 1887.)
- DELAGE (Paul). — Troubles rénaux au cours des intoxications bismuthiques. (*Thèse de Paris*, 1922.)
- DREYFUS (Jean). — Intoxication bismuthique chez les syphilitiques rénaux. (*Thèse de Paris*, 1926.)

FABRE (René). — Leçons de Toxicologie.

GABES. — Contribution à l'étude de l'étiologie de la stomatite bismuthique. Son rapport avec l'insuffisance rénale. (*Thèse de Paris*, 1935.)

GALLIOT. — Mort par néphrite hémorragique au cours d'un traitement bismuthé. (*Bull. de la Soc. de Derm. et Syph.*, 10 mars 1927.)

— La bismuthothérapie. Incidents, accidents, intolérances. (*Journ. de Médecine et Chirurgie pratiques*, 10 septembre 1935.)

GIACARDY. — Un cas de mort après une injection intra-veineuse de 0,30 de Novarsénobenzol. (*Soc. de Derm. et Syph.*, 10 avril 1924.)

GOUGEROT. — Le traitement de la syphilis en clientèle. (Maloine, édit., Paris.)

— Crises nitritoides viscérales. (*Paris Médical*, 13 mai 1922.)

— Indications et contre-indications de la bismuthothérapie. (*Journ. des Praticiens*, 25 avril 1923.)

HEIMANN (Violette). — Danger des médicaments antisypilitiques chez les rénaux. (*Thèse de Paris*, 1933.)

HUDELOT et RABUT. — Incidents et accidents de la bismuthothérapie dans le traitement de la syphilis. (*Presse Médicale*, 1924.)

LARDAT. — Traitement bismuthé de la syphilis accidents. (*Thèse de Paris*, 1931.)

LEMIERRE, BERNARD (Etienne) et LAMBLING. — Néphrite suraiguë par l'arsénobenzol. (*Archives des Maladies des reins*, 1925.)

LESNÉ (E.). — Mort par urémie aiguë après une injection intra-veineuse de 0,15 de Novarsénobenzol. (*Bulletin de la Soc. Médicale des Hôpitaux de Paris*, 18 mars 1921.)

LEVADITI. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis. (Masson, édit., 1924.)

- LORTAT-JACOB. — Les indications du traitement antisypilitique tirée de l'état du rein. (*La Médecine*, mars 1924.)
- LOUSTE. — Traitement de la syphilis chez les néphrétiques. (*Journ. Méd. Franç.*, 1922, n° 12.)
- MAGINEL-PELLONIER. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis. (*Thèse de Bordeaux*, 1925.)
- MEYRAT (G.). — Le rapport uréique hémato-urinaire de Cottet. (*Thèse de Genève*, 1940.)
- MILIAN. — Mercure et Bismuth. (*Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1921.)
- NICOLAS et LACASSAGNE. — Un cas de mort par le Novarsenobenzol pour lequel la toxicité des produits employés ne peut être mise en cause. (*Annales de Dermat.*, juin 1921.)
- NUSEM. — Bismuthothérapie. (*Thèse de Paris*, 1938.)
- ONFRAY (R.). — La constante d'Ambard et ses variations chez les néphro-syphilitiques. (*Presse Méd.*, 20 janv. 1928.)
- PASTEUR VALLERY-RADOT, DEROT et GAUTHIER-VILLARS (M^{me}). —
1.) Néphrites avec azotémie progressive obtenues chez le lapin par l'intoxication bismuthique aiguë. (*C.R. Soc. de Biol.*, CVIII, 17 octobre 1931.) — 2.) Néphrites avec azotémie oscillante et albuminurie chez le lapin au cours de l'intoxication prolongée par le bismuth. (*C.R. Soc. de Biol.*, CVIII, 24 oct. 1931.) — 3.) Les lésions anatomiques du rein au cours de l'intoxication bismuthique expérimentale. Lésions tubulaires et sclérose rénale. (*C.R. Soc. de Biol.*, CVIII, 7 nov. 1931.)
- PINARD (H.). — Néphrite avec azotémie très élevée chez un syphilitique, améliorée par le Novarsenobenzol. (*Bull. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 25 juillet 1919 et 30 mai 1924.)
- PORGE. — Etude critique des tests de fonctionnement rénal. (*Thèse de Paris*, 1938.)
- RATHERY et RICHARD. — De l'influence de la médication bismuthique sur le rein. (*Paris Médical*, août 1923.)

- RICHARD. — Action du bismuth sur le rein en particulier au cours de la syphilis. (*Thèse Paris*, 1923.)
- SIMON. — A propos de néphrite bismuthique. (*Bulletin Médical*, 1922, p. 1.052.)
- Néphrite aiguë au cours d'un traitement bismuthique. (*Soc. Dermat.*, 1922.)
- TZANCK (A.). — Accidents des médications antisypilitiques. (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 24 mai 1927.)
- WALLON. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis. (*Thèse de Paris*, 1922.)

TABLE DES MATIÈRES

Avant-Propos	9
Toxicité pour le rein des médicaments antisyphilitiques...	13
<i>Accidents rénaux de la médication arsenicale.....</i>	13
<i>Accidents rénaux de la médication mercurielle.....</i>	18
<i>Accidents rénaux de la médication bismuthique....</i>	20
Influence du traitement antisyphilitique prolongé sur la fonction rénale	37
Bases médicales essentielles de l'exploration fonctionnelle des reins	41
Expériences personnelles	45
Discussion et interprétation des résultats.....	83
Conclusions	91
Bibliographie	95

IMPRIMERIE SPÉCIALE DE LA LIBRAIRIE ARNETTE
